Neonatología

José Luis Tapia · Álvaro González

CUARTA EDICIÓN

MEDITERRANEO

Neonatología

José Luis Tapia I. • Álvaro González M.

CUARTA EDICIÓN

MEDITERRANEO
SANTIAGO - BUENOS AIRES

Autores

Katia Abarca A. Profesora Titular, Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Marta Alcaide A. Enfermera, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Red UC-Christus.

Rodrigo Álvarez N. Profesor Asociado, Departamento de Oftalmología, División de Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Mariana Aracena A. Profesora Asistente, Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Paulina Baquedano D. Profesora Asociada, Departamento de Urología, División de Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Pedro Becker R. Profesor Asociado, Sección Cirugía Cardíaca, División de Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Cristian Belmar J. Profesor Asociado, División de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

María de los Ángeles Beytia R. Profesora Asistente, Unidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Pablo Brockmann V. Profesor Asociado, Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

María Alexandra Calvo Q. Instructora Adjunta, División de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Stephanie Campbell W. Neonatóloga, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Red UC-Christus, Pontificia Universidad Católica de Chile.

José Manuel Campos V. Residente, Sección de Cirugía Pediátrica, División Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Christian Cantillano M. Instructor Adjunto, Departamento Neurocirugía, División Neurociencia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

José A. Castro R. Profesor Asociado, Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Marcela Concha R. Profesora Asociada, Departamento de Dermatología, División Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Mario Concha P. Profesor Asociado, División de Anestesiología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Nicolás Correa I. Instructor Adjunto, Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Juan Pablo Cruz Q. Profesor Asistente, Departamento de Radiología, División Imágenes y Laboratorios, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Ivonne D'Apremont O. Investigadora Asociada, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Sergio Del Villar P. Profesor Asociado, Departamento Neurocirugía, División Neurociencias, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Gloria Durán S. Profesora Asociada, Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

María José Escalante R. Profesora Asistente, Departamento de Neonatología División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Raúl Escobar H. Profesor Asociado, Unidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

María Ignacia Eugenin S. Instructora Adjunta, Departamento de Pediatría, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Alberto Estay N. Profesor Asistente, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Jorge Fabres B. Profesor Asociado, Jefe Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Miriam Faunes P. Enfermera, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Red UC-Christus, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Camila Fernández N. Becada, División de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Marcela Ferrés G. Profesora Titular, Jefe Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Francisco Garay G. Profesor Asociado, Departamento Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Cristián García B. Profesor Titular, Departamento de Radiología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Francisca Grob L. Profesor Asistente, Unidad de Endocrinología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Álvaro González M. Profesor Asociado, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Hernán González L. Profesor Asociado, Departamento de Neonatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Felipe Heusser R. Profesor Titular, Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Marta Hernández Ch. Profesora Asociada, Unidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Diego Hurtado P. Enfermero, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico UC-Christus.

María Angélica Ibáñez L. Traumatóloga, Red de Salud UC-Christus.

Javier Kattan S. Profesor Asociado, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Nicole Le Corre P. Profesora Asistente, Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Liliana Leguizamón M. Neonatóloga, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Red Salud UC-Christus.

Matías Luco I. Profesor Asistente, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Francisco Mardones S. Profesor Titular, Departamento de Salud Pública, División Salud Pública de Medicina Familiar, Pontificia Universidad Católica de Chile.

María J. Martínez I. Instructora Adjunta, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

José Martínez Ó. Residente, Unidad Hematología-Oncología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Alejandro Martínez A. Profesor Asociado, Unidad de Endocrinología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Daniela Masoli L. Neonatóloga, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Red Salud UC-Christus.

Cecilia Mellado S. Profesora Asociada, Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas Pediátricas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Patricia Mena N. Profesora Titular, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Tomás Mesa L. Profesor Asociado, Unidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Angela Miranda L. Psicóloga, Servicio Neonatología, Hospital Clínico UC-Christus.

Marcela Miranda M. Kinesióloga, Unidad Neurodesarrollo-Laboratorio Neurorrehabilitación, Red Salud UC-Christus.

Andrea Molina E. Becada Neonatología, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Rosario Moore V. Profesora Asociada, Unidad Pediatría Ambulatoria, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Andrés Navarrete H. Instructor Adjunto, Sección de Cirugía Pediátrica, División Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Alicia Núñez F. Profesora Asistente, Unidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Enrique Oyarzún E. Profesor Titular, División de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Juan Carlos Patillo S. Profesor Asistente, Sección de Cirugía Pediátrica, División Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Ana María Peña D. Profesora Asociada, División de Pediatría, Unidad Infectología, Hospital Sótero del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile.

María Soledad Peredo G. Profesora Asistente, Unidad de Nefrología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Carlos Pérez C. Profesor Titular, Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, División de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.

María Eugenia Pérez A. Enfermera Jefe, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Red Salud U.C.-Christus.

Héctor Pérez A. Instructor Adjunto, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Regina Pérez P. Instructora Adjunta, Infectóloga, Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Cecilia Perret P. Profesora Asociada, Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Bernardita Reyes M. Psicóloga, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico UC-Christus.

Bernardita Río B. Kinesióloga, Unidad Neurodesarrollo, Centro Especialidades Pediátricas, Red Salud UC-Christus.

María José Robles S. Exbecada de Neonatología, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Juan Eduardo Romero T. Profesor Asistente, Departamento de Kinesiología, Universidad de Chile y Jefe Servicio Terapia Ventilatoria, Hospital Clínico UC-Christus.

Cristián Salgado A. Profesor Asociado, Jefe Departamento de Oftalmología, División de Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Luis Salinas V. Fonoaudiólogo, Unidad Neurodesarrollo, Centro Especialidades Pediátricas, Red Salud UC-Christus.

Ignacio Sánchez D. Profesor Titular, División de Pediatría, Rector, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Amparo Sánchez Z. Exbecada de Neonatología, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Alejandra Sandoval C. Infectóloga, Unidad de Infectología, Hospital Sótero del Río.

Felipe Santelices R. Instructor Adjunto, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Pablo Sepúlveda M. Residente, Unidad de Hematología-Oncología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Bernardita Severin D. Terapeuta Ocupacional, Unidad Neurodesarrollo-Neurorrehabilitacion, Red Salud UC-Christus.

Ximena Solivelles U. Neonatóloga, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico UC-Christus.

Jose Luis Tapia I. Profesor Titular, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Claudia Toro J. Instructora Adjunta, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Alberto Toso M. Neonatólogo del Servicio de Neonatología, Hospital Clínico UC-Christus.

Paulina Toso M. Profesora Asistente, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Ricardo Uauy D. Profesor Titular, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Gonzalo Urcelay M. Profesor Asociado, Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Soledad Urzúa B. Profesora Asistente, Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Paulo Valderrama E. Instructor Adjunto, Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Rafael Valdés V. Exbecado de Materno Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Patricio Ventura-Juncá del T. Profesor Titular, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Luis E. Vega-Briceño. Profesor Asociado, Director de Postgrado, Universidad del Desarrollo.

Claudio Vera P-G. Profesor Asistente, División de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Cecilia Vizcaya A. Profesora Asistente, Jefe Servicio de Pediatría, Hospital Clínico UC-Christus, Departamento de Enfermedades Infecciosas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Andrea Vogel S. Profesora Asistente, Unidad de Nefrología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Fernando Vuletin S. Profesor Asistente, Sección de Cirugía Pediátrica, División de Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Francisca Wormald L. Psicóloga, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Red Salud UC-Christus.

Alejandro Zavala B. Profesor Asociado, Sección de Cirugía Pediátrica, División de Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile.

María Soledad Zegpi T. Profesora Asociada, Departamento de Dermatología, División de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Pamela Zúñiga C. Profesora Asociada, Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Índice de capítulos

Prólogo • *I. Sánchez* 13

Prefacio 15

Capítulo 1. Mortalidad neonatal: definición de conceptos perinatales • *F. Mardones S. · A. González M.* 19

Capítulo 2. Influencia de la patología prenatal en el feto y en el recién nacido • *R. Valdés V. · C. Vera P. · E. Oyarzún E.* 25

Capítulo 3. Crecimiento fetal y restricción del crecimiento intrauterino • *P. Mena N. · R. Uauy D.* 37

Capítulo 4. El recién nacido normal: atención inmediata, cuidado de transición y puerperio • *P. Toso M. · J. L. Tapia I.* 45

Capítulo 5. Examen físico y evaluación de la edad gestacional • *A. González M.* 51

Capítulo 6. Traumatismo del parto • *J. L. Tapia I. · M. J. Robles S.* 59

Capítulo 7. Recién nacido menor de 1.500 g al nacer: enfoque general • *J. L. Tapia I. · M. J. Robles S. · A. González M.* 63

Capítulo 8. El recién nacido de pretérmino tardío • *A. Molina E. · P. Toso M.* 71

Capítulo 9. Termorregulación • *M. E. Pérez A. · D. Masoli L. · P. Ventura-Juncá del T.* 75

Capítulo 10. Hijo de madre diabética • *J. L. Tapia I. · C. Fernández N. · J. Fabres B.* 83

Capítulo 11. Embarazo múltiple • *J. L. Tapia I. · I. D'Apremont O. · M. J. Robles S.* 87

Capítulo 12. Asfixia perinatal • *P. Toso M. · A. Toso M. · H. González L.* 93

Capítulo 13. Reanimación neonatal • *J. Fabres B. · P. Toso M. · M. Faunes P.* 109

Capítulo 14. Anomalías congénitas en el recién nacido: enfoque clínico • *C. Mellado S. · M. Aracena A.* 119

Capítulo 15. Errores congénitos del metabolismo de presentación aguda en el recién nacido • *G. Durán S.* 131

Capítulo 16. Trastornos endocrinos del recién nacido • *A. Martínez A. · F. Grob L.* 137

Capítulo 17. Nutrición y alimentación del recién nacido • *P. Mena N. · R. Uauy D. · M. J. Escalante R. · D. Masoli L.* 147

Capítulo 18. Lactancia materna • *P. Mena N. · R. Uauy D.* 163

Capítulo 19. Hipoglicemia - Hiperglicemia • *M. J. Escalante R. · P. Mena N. · C. Toro J. · R. Uauy D.* 169

Capítulo 20. Trastornos del calcio, fósforo y magnesio • *R. Uauy D. · P. Mena N.* 177

Capítulo 21. Infecciones congénitas y perinatales • *M. Ferrés G. · S. Urzúa B. · N. Le Corre P.* 185

Capítulo 22. Infecciones virales y micóticas del período de recién nacido • *K. Abarca A. · R. Pérez P. · A. Sandoval C.* 209

Capítulo 23. Infección por VIH en el embarazo y recién nacido • *C. Vizcaya A. · A. Peña D. · A. Calvo Q. · A. Sandoval C. · C. Pérez C.* 217

Capítulo 24. Infecciones bacterianas • *S. Urzúa B. · J. L. Tapia I. · C. Perret P.* 225

Capítulo 25. Apnea • *J. L. Tapia I. · M. J. Robles S. · P. Toso M. · P. Brockmann V.* 235

Capítulo 26. Diagnóstico diferencial de trastornos respiratorios del recién nacido • *J. L. Tapia I. · P. Toso M. · J. Kattan S.* 241

Capítulo 27. Enfermedad de membrana hialina • *J. L. Tapia I. · A. Sánchez Z.* 247

Capítulo 28. Taquipnea transitoria neonatal • *J. L. Tapia I. · A. Sánchez Z.* 253

Capítulo 29. Ruptura alveolar y quilotórax • *A. Estay N. · M. J. Martínez I.* 257

Capítulo 30. Síndrome de aspiración de meconio • *Á. González M. · F. Santelices R.* 263

Capítulo 31. Bronconeumonía neonatal • *S. Urzúa B. · J. Fabres B.* 269

Capítulo 32. Hemorragia pulmonar • *J. Kattan S. · Á. González M.* 273

Capítulo 33. Hipertensión pulmonar persistente • *Á. González M. · M. Luco I.* 277

Capítulo 34. Displasia broncopulmonar • *J. L. Tapia I. · A. González M.* 287

Capítulo 35. Retinopatía del prematuro • *R. Álvarez N. · C. Salgado A. · D. Masoli L. · J. L. Tapia I.* 297

Capítulo 36. Malformaciones broncopulmonares congénitas • *I. Sánchez D. · J. A. Castro R. · J. C. Patillo S. · F. Vuletin S. · L. E. Vega-Briceño · C. García B. · J. L. Tapia I.* 305

Capítulo 37. Oxigenoterapia y condiciones del gas inspirado • *J. L. Tapia I. · J. E. Romero T. · A. González M.* 315

Capítulo 38. CPAP • *J. L. Tapia I. · S. Urzúa B. · M. Faunes P.* 323

Capítulo 39. Ventilación no invasiva • *A. Estay N. · Á. González M. · J. L. Tapia I.* 329

Capítulo 40. Ventilación mecánica en el recién nacido • *A. González M. · J. Fabres B. · J. L. Tapia I.* 335

Capítulo 41. Ventilación de alta frecuencia • *A. González M. · H. Pérez A. · J. Kattan S.* 347

Capítulo 42. Mecánica respiratoria y análisis gráfico de función pulmonar • *J. L. Tapia I. · J. E. Romero T. · A. González M.* 357

Capítulo 43. Surfactante exógeno • *A. Sánchez Z. · A. González M. · J. L. Tapia I.* 369

Capítulo 44. Óxido nítrico inhalatorio • *A. González M. · A. Toso M.* 377

Capítulo 45. Oxigenación con membrana extracorpórea neonatal • *J. Kattan S. · Á. González M. · A. Estay N.* 387

Capítulo 46. *Ductus* arterioso persistente • *M. Luco I. · Á. González M. · C. Toro J.* 397

Capítulo 47. Métodos de evaluación hemodinámica en el recién nacido • *M. Luco I. · F. Santelices R.* 407

Capítulo 48. *Shock* del recién nacido • *M. Luco I. · F. Santelices R. · D. Masoli L.* 415

Capítulo 49. Cardiopatías congénitas en el recién nacido • *N. Correa I. · F. Heusser R. · P. Valderrama E. · P. Becker R.* 423

Capítulo 50. Emergencias cardiovasculares en el recién nacido • *P. Valderrama E. · G. Urcelay M. · M. Luco I. · F. Garay G.* 441

Capítulo 51. Hemorragia intraventricular y otras lesiones cerebrales parenquimatosas • *P. Toso M. · C. Cantillano M. · J. L. Tapia I.* 453

Capítulo 52. Lesiones frecuentes y específicas del cerebro del recién nacido • *P. Toso M. · M. Hernández Ch. · J. P. Cruz Q.* 463

Capítulo 53. Atención temprana • *A. Núñez F. · B. Río B.* 469

Capítulo 54. Neurorrehabilitación neonatal • *A. Núñez F. · M. Miranda M. · B. Severin D. · L. Salinas V.* 473

Capítulo 55. Convulsiones neonatales • *T. Mesa L. · P. Toso M.* 477

Capítulo 56. Síndrome hipotónico del recién nacido • *R. Escobar H. · M. A. Beytia R.* 487

Capítulo 57. Hiperbilirrubinemia neonatal • *Á. González M. · A. Molina E. · P. Toso M.* 493

Capítulo 58. Hidrops fetal • *A. Sánchez Z. · J. Kattan S.* 507

Capítulo 59. Anemia del recién nacido • *J. Fabres B. · M. I. Eugenin S.* 515

Capítulo 60. Poliglobulia neonatal • *J. L. Tapia I. · L. Leguizamón M. · X. Solivelles U.* 521

Capítulo 61. Alteraciones de la coagulación en el recién nacido • *P. Zúñiga C. · J. Martínez O. · P. Sepúlveda M.* 525

Capítulo 62. Analgesia, sedación y anestesia en el recién nacido • *S. Urzúa B. · M. Concha P.* 537

Capítulo 63. Cirugía fetal • *C. Behmar J. · F. Vuletin S.* 543

Capítulo 64. Patologías quirúrgicas neonatales • *A. Zavala B. · F. Vuletin S. · A. Navarrete H. · J. C. Patillo S. · J. M. Campos V.* 555

Capítulo 65. Hernia diafragmática congénita • *J. Kattan S. · A. Zavala B. · M. Luco I.* 571

Capítulo 66. Enterocolitis necrotizante • *D. Masoli L. · J. Fabres B.* 579

Capítulo 67. Patología neuroquirúrgica • *S. del Villar P.-M. · C. Cantillano M.* 587

Capítulo 68. Problemas hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base • *F. Santelices R. · A. Vogel S.* 597

Capítulo 69. Trastornos nefrourológicos e hipertensión arterial • *M. S. Peredo G. · A. Vogel S. · P. Baquedano D.* 611

Capítulo 70. Problemas ortopédicos del recién nacido • *A. Ibáñez L.* 621

Capítulo 71. Dermatología neonatal • *M. S. Zegpi T. · M. Concha R.* 625

Capítulo 72. Fármacos en embarazo y lactancia • *P. Toso M. · C. Vera G.* 633

Capítulo 73. Efectos perinatales del hijo de madre adicta: pesquisa y manejo • *I. D'Apremont O.* 639

Capítulo 74. Problemas éticos en neonatología • *P. Ventura-Juncá del T.* 647

Capítulo 75. Cuidado de los padres de recién nacidos durante la hospitalización neonatal • *F. Wormald L. · B. Reyes M. · A. Miranda L.* 657

Capítulo 76. Estudio por imágenes • *C. García B.* 663

Capítulo 77. Procedimientos frecuentes en el recién nacido • *A. González M. · S. Urzúa B. · M. E. Pérez A. · S. Campbell W.* 677

Capítulo 78. Transporte neonatal • *A. Estay N. · M. Alcaide A. · D. Hurtado P.* 691

Capítulo 79. Seguimiento de prematuros y niños de alto riesgo • *I. D'Apremont O. · R. Moore V.* 697

Capítulo 80. Valores normales en neonatología • *A. Toso M. · X. Solivelles U. · M. Luco I.* 707

Capítulo 81. Guía farmacológica neonatal • *Á. González M. · M. J. Robles S. · S. Urzúa B.* 717

Prólogo

Tengo el enorme agrado de presentar la Cuarta Edición del libro Neonatología, con la que estoy seguro se cumplirá a cabalidad el propósito final que se plantean los editores: ayudar a mejorar la atención y pronóstico de los recién nacidos. Los autores de los contenidos son destacados profesionales y docentes con una extensa trayectoria académica universitaria al servicio de la Pediatría y de la Neonatología. Valoro y agradezco la colaboración de todos ellos. En especial, quisiera resaltar la labor del Dr. José Luis Tapia, quien ha sido el editor que incansablemente ha llevado a cabo la histórica tarea de gestar y mejorar este libro.

Desde la concepción de esta obra han surgido generaciones de profesionales dedicados a la especialidad, así como residentes y alumnos, quienes han elegido este texto como guía confiable para su actividad clínica y cuidado de nuestros queridos pacientes.

Al igual que en las ediciones anteriores, los editores y autores se han empeñado en presentar la evaluación y enfrentamiento actualizado tanto del recién nacido sano como del enfermo; esfuerzo realizado con dedicación, cariño y profesionalismo. En concordancia con los avances de la especialidad, se han incorporado nuevas temáticas.

El Departamento de Neonatología UC ha sido pionero en impulsar el desarrollo del cuidado intensivo, el que se ha convertido en un referente nacional y latinoamericano para la atención neonatal. En especial, destaco su experiencia en la atención de recién nacidos con problemas cardiorrespiratorios complejos, como hernia diafragmática y cardiopatías congénitas, además de subrayar el perfeccionamiento de los cuidados de prematuros de muy bajo peso. Gran parte de dicha experiencia está resumida e ilustrada en este libro.

Respondiendo a la complejidad de estos pacientes, muchos especialistas de otras áreas de la Pediatría colaboran en su tratamiento. Ellos dan un enfoque multidisciplinario cada vez más necesario en su cuidado, lo que se manifiesta en los distintos capítulos de esta edición en que han colaborado. Asimismo, contribuyen otros profesionales de la salud que trabajan a diario en Neonatología con especial dedicación y esfuerzo, en particular las enfermeras, matronas, kinesiólogos, fonoaudiólogos, terapeutas y psicólogos. Todos quienes trabajan en la especialidad tienen plena conciencia de que muchas estrategias de tratamiento serán exitosas en la medida que se cuente con el apoyo de una pluralidad de disciplinas.

En síntesis, creo que este libro refleja el resultado de la larga trayectoria de experiencia clínica, docente y de investigación de sus autores. Sin duda, es un texto de alto valor pedagógico que facilita el aprendizaje y manejo del tema a todos aquellos que están interesados y comprometidos en el cuidado de la salud de los recién nacidos.

Felicito a los editores con la certeza de que esta nueva edición, ampliamente revisada y actualizada, será un aporte significativo para el desarrollo de la Pediatría y Neonatología de nuestra región.

Ignacio Sánchez D.
Rector, Pontificia Universidad Católica de Chile

Prefacio

Han transcurrido 26 años desde la primera edición de este libro que comenzó con un formato de manual y que se convirtió en el gran texto de Neonatología que es hoy. Así, han sido varias las generaciones de profesionales de esta especialidad, residentes y alumnos que han utilizado este texto como referencia y han validado su publicación con su lectura y consulta.

Su contenido y presentación han experimentado grandes cambios respecto de las ediciones anteriores, sin embargo, su objetivo fundamental sigue invariable: contribuir al progreso en el cuidado de la salud del recién nacido vivo. Para cumplir esta aspiración, se revisaron y actualizaron todos los contenidos, se incorporaron nuevos capítulos y figuras y tablas a todo color. Del mismo modo, se trabajó arduamente para presentar tanto la evaluación del recién nacido sano como la del enfermo, incluyendo las bases de fisiología, diagnóstico, etiologías y tratamientos de manera simple y didáctica.

La Neonatología es una especialidad joven que constantemente va sumando cambios y avances tecnológicos, lo que representa complejidades e importantes desafíos. Por ello fue necesario incluir temas no tratados en ediciones anteriores y que han adquirido creciente relevancia, entre ellos: cirugía fetal, monitoreo hemodinámico y ventilación no invasiva. Profundizar en otros como ECMO y hernia diafragmática. Estos últimos muestran la experiencia del Departamento de Neonatología UC, que lo ha llevado a convertirse en el centro de referencia nacional para la atención de trastornos cardiorrespiratorios de alta complejidad. También se incorporaron materias sobre la importancia del cuidado de los padres, de la atención temprana y la neurorrehabilitación.

Es importante también destacar la creación en 2015 del primer Banco de Leche Humana en Chile, en la Unidad de Neonatología del Hospital Dr. Sótero del Río, campo clínico de la Facultad de Medicina UC. Los efectos positivos del uso de la leche humana en la alimentación del recién nacido se enfatizan en distintos capítulos, en particular en aquellos referidos a morbilidad de prematuros de muy bajo peso.

Aun cuando el alcance de este texto no incluye la investigación, queremos aprovechar la oportunidad para estimularla. En este texto se incorporan varios estudios realizados en la región, algunos controlados y otros observacionales. Podemos y debemos aportar a la evidencia científica desde nuestras realidades. Los datos y estudios provenientes de la Red Neonatal Neocosur contribuyen tanto a presentar datos epidemiológicos locales como estudios prospectivos con gran tamaño muestral.

La continua evolución de la especialidad obligó a presentar los distintos cursos de acción de las terapias y sus limitaciones, con el uso frecuente del verbo "considerar" para el empleo de las mismas. De igual forma, se reforzó el concepto tanto de la medicina basada en el paciente como en la evidencia, insistiendo en que las decisiones dependerán del estado de cada recién nacido en particular. Con esta observación, confiamos en que el lector considere la aparición constante de nueva evidencia que pueda modificar algunas de las indicaciones que hoy hacemos. Un ejemplo que grafica lo dicho es la supresión del empleo del 100% de oxígeno en la reanimación de recién nacidos, ocurrido en la última década.

Así como avanza esta disciplina, también aumenta la complejidad de los pacientes tratados en las UCIs neonatales, donde se combina tecnología avanzada y el trabajo de profesionales de la salud capacitados para brindar cuidado especializado. Consecuentemente, esta edición cuenta con la colaboración de diversos especialistas, lo que da un enfoque multidisciplinario al cuidado integral del recién nacido. Todos son expertos en los temas que desarrollan y han logrado transmitir los conceptos de una manera muy didáctica y amena que facilita la aplicación de los conocimientos en la práctica diaria de la medicina neonatal.

Valoramos y agradecemos la colaboración de todos los autores, destacados docentes con una extensa trayectoria académica universitaria al servicio de la Pediatría y de la Neonatología en particular. Es necesario destacar en especial la importancia del trabajo que desempeña el personal de enfermería y todo el equipo de profesionales para optimizar el cuidado del neonato.

También agradecemos a Editorial Mediterráneo que siempre ha confiado en esta obra y contribuyó una vez más con su experiencia en la edición, presentación y publicación de libros científicos.

Confiamos en que el esfuerzo desplegado en esta edición sirva para que todo el equipo neonatológico –médicos, enfermeras, matronas, kinesiólogos, terapeutas y psicólogos– junto a estudiantes de las distintas disciplinas del quehacer médico encuentren una ayuda sólida para continuar en la tarea más hermosa y difícil: cuidar la salud de los recién nacidos.

Los Editores

AGRADECIMIENTOS

A todos los profesionales que han colaborado en la Cuarta Edición de este libro
Nuestro reconocimiento a Loreto Vallejos por su asistencia secretarial

DEDICATORIA

A nuestras familias por su apoyo
A nuestros maestros y alumnos por sus enseñanzas
A nuestros pacientes recién nacidos y sus familias por su inspiración

capítulo

1

MORTALIDAD NEONATAL: DEFINICIÓN DE CONCEPTOS PERINATALES

F. Mardones S. • Á. González M.

En las últimas décadas, con el progreso económico y la mejoría de la atención materno-infantil, la mortalidad infantil y la neonatal han tenido una importante disminución (Figura 1-1). El espectro de morbilidad de los recién nacidos (RN) ha cambiado: cada día están sobreviviendo prematuros de menor peso y edad gestacional y RN con importantes malformaciones que antes fallecían, hoy se pueden corregir. Todo esto ha llevado a un importante desarrollo de la Neonatología y el Cuidado Intensivo Neonatal, lo que ha permitido conseguir mejores resultados.

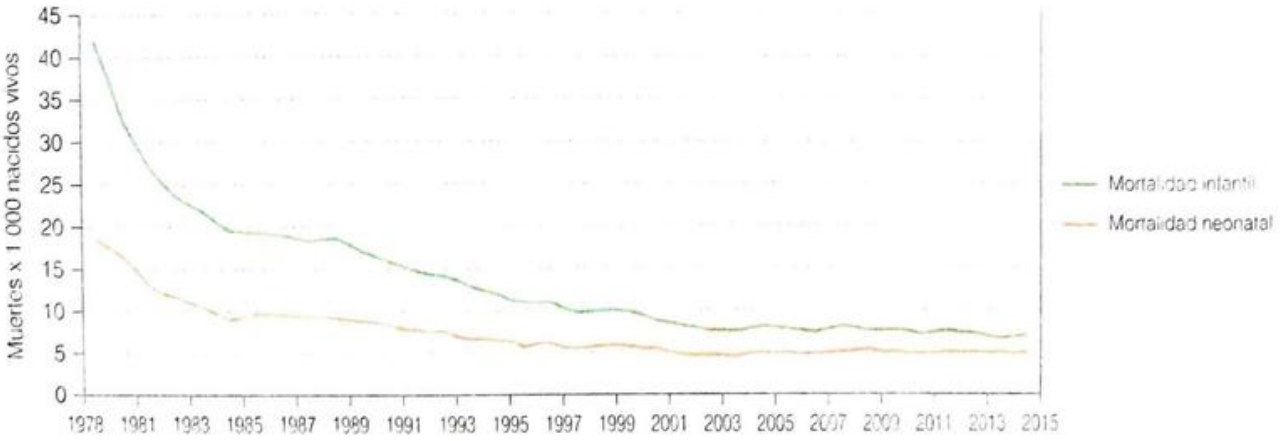
La **mortalidad neonatal** es el indicador que habitualmente se usa para expresar el riesgo de fallecer de los recién nacidos antes de los primeros 28 días de vida, en un determinado país, región o población atendidos en un Centro Perinatal. La mortalidad neonatal debe comprenderse en el contexto de la mortalidad infantil y perinatal, ya que son importantes indicadores del nivel de desarrollo y de la atención médica de un país o región. Para que las cifras de mortalidad neonatal entre los distintos países sean comparables, es necesario tener definiciones comunes y un registro confiable de los nacimientos y muertes neonatales.

DEFINICIONES

El uso de las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) permite que las tasas de mortalidad sean comparables y posibles de evaluar con un mismo criterio. Cuando no se sigue esta norma es indispensable señalar en qué y por qué se modificó.

Nacimiento vivo. La OMS adoptó en la Tercera Asamblea Mundial del año 1950 la siguiente definición: "Es la expulsión o extracción completa del cuerpo de la madre, independiente de la duración del embarazo, de un producto de concepción que, después de dicha separación, respire o dé cualquier otra señal de vida, tal como palpitaciones del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos efectivos de los músculos de contracción voluntaria, tanto si se le ha cortado o no el cordón umbilical, está o no desprendida la placenta. Cada producto de un nacimiento que reúna estas condiciones se considera como un RN vivo". Esta definición considera al RN vivo independientemente de la edad gestacional y del peso de nacimiento. La OMS recomendó en 1970 incluir algún criterio de viabilidad porque en esos años niños muy

Figura 1-1. Mortalidad infantil y neonatal en Chile, 1978-2014. Ministerio de Salud, Chile



prematuros y claramente no viables quedaron incluidos en la definición. Por esta razón, varios países han considerado que los RN vivos para fines estadísticos son aquellos niños que cumplen con esta definición y tienen un peso ≥ 500 g. Sin embargo, dado que la sobrevida de estos niños ha mejorado notablemente en las últimas décadas, muchos países ya no usan estos límites según peso al nacer. Chile ha usado la definición original de la OMS expuesta más arriba, aunque en la práctica clínica muchas veces los RN con < 500 g no habían sido incluidos en los registros de nacidos vivos. Desde el año 2004 por instrucción ministerial se están registrando los nacidos vivos < 500 g.

Defunción fetal. "Es la muerte de un producto de concepción, antes de la expulsión o la extracción completa del cuerpo de la madre, independientemente de la duración del embarazo; indica la defunción, la circunstancia de que, después de la separación, el feto no respira ni da ninguna otra señal de vida, como palpitaciones del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos efectivos de los músculos de contracción voluntaria".

Defunción fetal tardía. "Defunción fetal tardía es aquella que incluye a todos los fetos con peso de 500 g o más. Si no se dispone del peso, considerar aquellos que tienen 22 semanas de gestación o más, o una talla de 25 cm o más". Estos criterios fueron acordados en 1975 durante la 9ª conferencia para establecer la Clasificación Internacional de Enfermedades, y se mantuvieron en la 10ª revisión de la misma (CIE-10). Estas defunciones se llaman también mortinatos.

Edad de la gestación. "La duración de la gestación se mide a partir del primer día del último período menstrual normal. La edad gestacional se expresa en días o en semanas".

Peso bajo al nacer: peso de nacimiento menor de 2.500 g.

Muy bajo peso al nacer: cuando este es inferior a 1.500 g.

Extremo bajo peso al nacer: cuando es menor de 1.000 g.

Recién nacido:

- Pretérmino: RN que nace de menos de 37 semanas completas (hasta 258 días después del inicio de la última menstruación).
- De término: de 37 a menos de 41 semanas completas (de 259 a 293 días después del inicio de la última menstruación).
- Postérmino: cuarenta y dos semanas completas o más (294 días o más).

Esta definición de prematurez es la que utiliza la OMS (desde 1970) y recomienda la Academia Americana de Pediatría junto al Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología en sus Guías de Cuidado Perinatal desde 2002. Se usa especialmente para las comparaciones entre países y para los estudios epidemiológicos de poblaciones. Ha sido criticada por especialistas de diversos países que consideran prematuros a todos los nacidos con < 38 semanas de gestación. De hecho, la Academia Americana de Pediatría recomendaba esto hasta las Guías del 2002, debido a que se observa una mayor morbilidad neonatal y también problemas del desarrollo a largo plazo en los RN de 37 semanas de gestación con respecto de los de 38 semanas. A pesar de ello, en Chile las guías del Ministerio de Salud señalan, al año 2010, que el parto prematuro es el que ocurre antes de las 37 semanas de gestación. También indican que el límite inferior de edad gestacional que establece el límite entre parto prematuro y aborto es 22 semanas de gestación, 500 g de peso. Desde el año 2010 la OPS está promoviendo la definición de partos de término como aquellos con edad gestacional entre 39 y 41 semanas.

Mortalidad fetal tardía. Es el número de muertes fetales tardías por cada 1.000 RN vivos (de 500 g o más). Se recomienda desglosar la mortalidad fetal tardía según peso en tramos de 250 g para los menores de 1.500 g y de 500 g para los de 1.500 g o más. Sin embargo, algunos países solo incluyen los fetos fallecidos con 28 o más semanas y otros con 22 y más semanas, lo que hace difíciles las comparaciones.

Mortalidad neonatal. Número de RN fallecidos antes de completar los 28 días de vida por 1.000 nacidos vivos en un período de tiempo, usualmente un año. Esto vale para un país, región o servicio perinatal determinado.

La mortalidad neonatal se divide en **precoz**, antes de los 7 días de vida, y **tardía**, de 7 a 27 días (o < 28 días).

Mortalidad neonatal específica por peso. Es el número de muertes neonatales de un rango de peso determinado referidas a los recién nacidos vivos de ese mismo rango de peso. Esta se puede expresar por 100 o por 1.000 nacidos vivos. En Chile, la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría ha recomendado a los servicios usar los siguientes rangos de 250 g en su información estadística, los que corresponden a los internacionalmente más usados: 500 a 749 g; 750 a 999 g; 1.000 a 1.249 g; 1.250 a 1.499 g; 1.500 a 1.749 g; 1.750 a 1.999 g. Para pesos de 2.000 g o más se recomienda utilizar categorías de 500 g.

Mortalidad perinatal. Es la suma de la mortalidad fetal tardía y de la mortalidad neonatal precoz. La OMS dice al respecto: "Se recomienda que las estadísticas perinatales nacionales incluyan a todos los fetos y niños que, al nacer vivos o muertos, pesen por lo menos 500 g". La mortalidad perinatal es muy importante para evaluar la atención perinatal. Según las conductas obstétricas de interrupción del embarazo puede ocurrir que la mortalidad fetal tardía o la mortalidad neonatal suban o bajen, pero que la mortalidad perinatal no se modifique. Esto último indicaría que no se ha producido un real avance en la atención perinatal. Especialmente relevante es esta observación para países que aceptan la política

de interrumpir embarazos con fetos con malformaciones graves o en que se practica el aborto provocado en fetos con enfermedades hereditarias graves. Esto puede dar una mortalidad neonatal baja que no es totalmente un reflejo de buena atención del RN. Esto sí se reflejaría, en parte, en un aumento de la mortalidad fetal tardía y en la mortalidad perinatal. Lamentablemente, la tasa de mortalidad perinatal en muchos países tiene un registro muy incompleto, que la hace poco confiable.

PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE NEONATAL

Se estima que de 130 millones de nacimientos anuales en el mundo cerca de 4 millones mueren en el período neonatal. Las mayores causas de muerte neonatal a nivel global son el parto pretérmino (28%), las infecciones severas (26%) y la asfixia (23%). Se estima también que la mayor parte de la mortalidad neonatal global ocurre en países en desarrollo. Aunque las tasas de mortalidad infantil y neonatal de Latinoamérica son mucho menores que en África y en muchos lugares de Asia, cada año mueren cerca de 200.000 RN en nuestros países, cifra muy superior que las observadas en países desarrollados. Como se observa en la Figura 1-2, las causas de muerte varían de acuerdo al nivel de atención de salud de la población, en este caso graficado de acuerdo al nivel de la mortalidad neonatal. Nótese que en países pobres con mortalidad neonatal alta (> 45) predominan las infecciones, en especial el tétano y la diarrea, que son fácilmente prevenibles. En cambio, en la medida que mejora la atención de salud y la mortalidad neonatal es menor tienen más importancia la prematurez y las malformaciones.

Cuando la mortalidad infantil desciende a cifras de alrededor de 25 a 30 x 1.000 la mortalidad neonatal comienza a tener una importancia cada vez mayor. En el caso de Chile es responsable de más del 60% de las muertes en los menores de 1 año (Figura 1-1). En los EE.UU., desde que la mortalidad infantil descendió a menos de 20 x 1.000, la sola mortalidad de los RN < 1.500 g es responsable de cerca del 50% de la mortalidad neonatal. Como consecuencia de esto las prioridades de salud infantil se concentran en la atención perinatal y neonatal y emerge la importancia de otros aspectos en la mortalidad **posneonatal** como malformaciones, infecciones nuevas y patologías crónicas. En Chile, la mortalidad de los RN < 1.500 g es responsable de más del 50% de la mortalidad neonatal en los últimos años.

EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD NEONATAL E INFANTIL EN CHILE Y ALGUNOS PAÍSES DE AMÉRICA

En las últimas décadas, la evolución de la mortalidad infantil y neonatal en Chile y los distintos países de América ha tenido una importante mejoría como se aprecia en la Figura 1-2. Sin embargo, existen importantes diferencias entre los países de la región (Tabla 1-1). En general, estos resultados tienen relación con el nivel de vida, el gasto en salud y la atención médica. Por lo mismo, la correlación entre ingreso, gasto en salud y resultados no es siempre evidente, indicando que la organización, cobertura y calidad de la atención en salud son importantes (Figura 1-3). Aunque para que las comparaciones sean válidas, es necesario contar con registros confiables. Afortunadamente en la región de las Américas los países con menor tasa de mortalidad infantil son los que tienen muy bajo subregistro. Justamente en los tres países con poco subregistro: Costa Rica, Cuba y Chile, la correlación entre la expectativa de vida al nacer y el ingreso per cápita escapa de la fuerte asociación negativa que tienen otros países de la región y del mundo entre las tasas de mortalidad infantil y la situación económica. Ello sugiere que los fuertes sistemas de salud y la organización del cuidado médico de estos tres países han sido determinantes para tener las tasas más bajas de la región sin tener el ingreso per cápita más elevado.

Figura 1-2. Principales causas de muertes neonatales en el mundo de acuerdo al nivel de mortalidad neonatal. Nótese que, a menor mortalidad, mayor importancia de la prematurez y malformaciones, y menor de las infecciones. Adaptado de: Lawn J. Lancet 2005; 365:891.

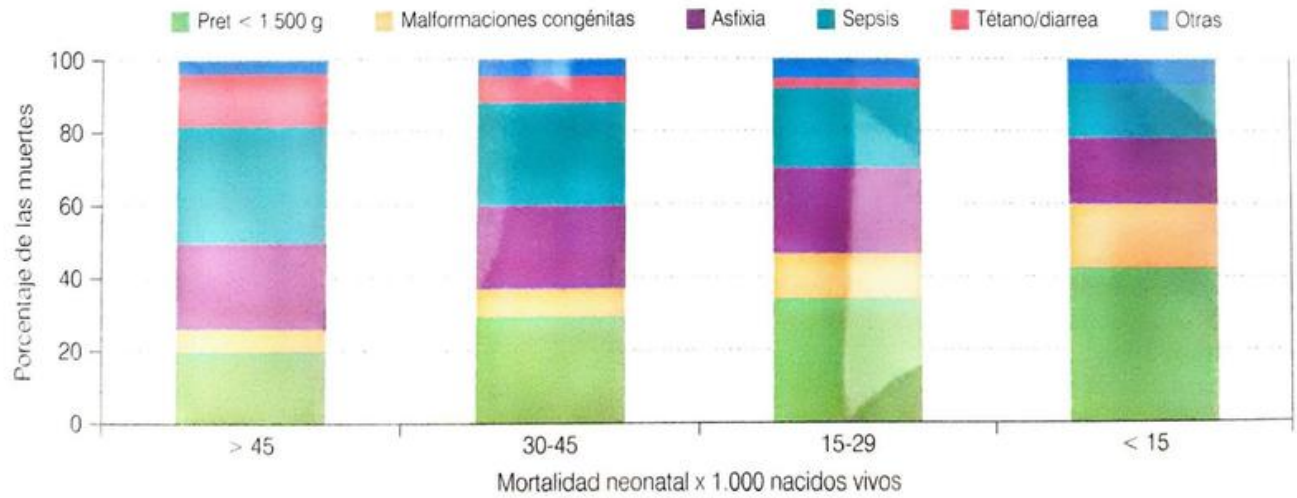
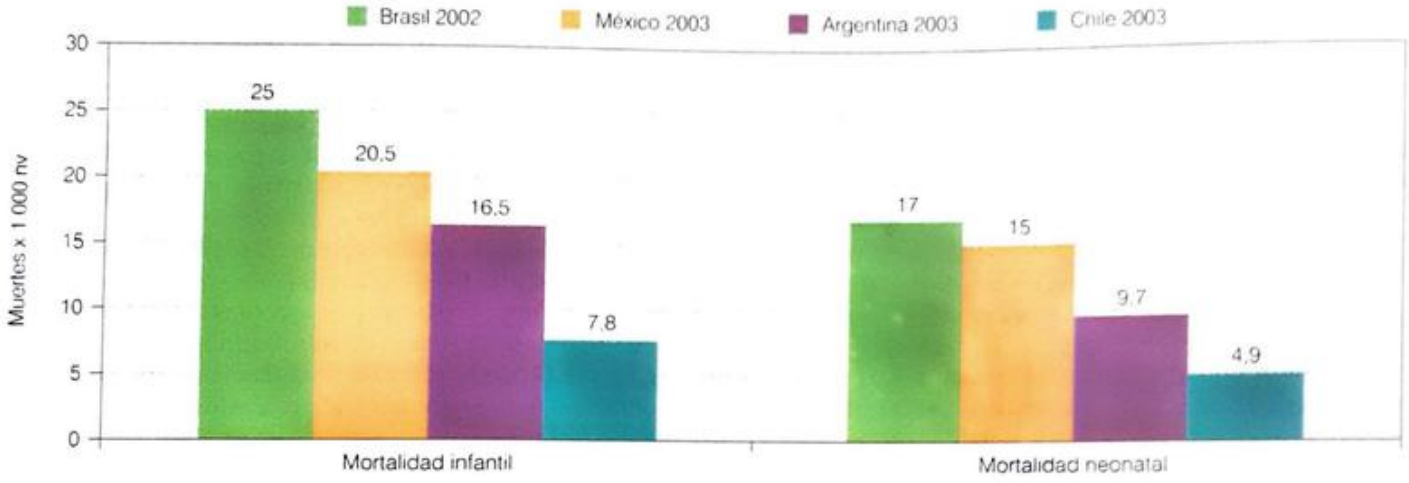


Tabla 1-1. Diferencias regionales de mortalidad neonatal precoz y perinatal en las distintas zonas de las Américas (2007). OPS Situación de Salud en las Américas. www.paho.org

País/Área	Mortalidad neonatal precoz (muertes < 7 d x 1.000 nv)	Mortalidad perinatal (m. fetal + MNP x 1.000 nv)
Estados Unidos - Canadá	2,5	9,0
Mexico	9,0	20
Caribe Latino (Cuba, Rep. Dominicana, Haití)	10,7	27,7
Centroamérica	9,2	20,8
Área Andina (Colombia, Venezuela, Ecuador, Perú, Bolivia)	10,2	19,4
Brasil	10	18
Cono Sur (Argentina, Chile, Paraguay, Uruguay)	6,0	13,2

Figura 1-3. Mortalidad infantil y neonatal en cuatro países latinoamericanos de similares ingresos y gasto en salud por habitante. Adaptado de OPS: Situación de Salud en las Américas 2006. www.paho.org



En el caso de Chile, la creación del Servicio Nacional de Salud en 1952 permitió la implementación de programas nacionales de atención primaria y de mejoría de la atención materna y neonatal que han sido destacados por diferentes autores como medidas eficaces en el descenso de la mortalidad infantil y neonatal. Posteriormente, el Ministerio de Salud y sus Servicios de Salud han implementado programas dirigidos al cuidado de la mujer, que han resultado en claras mejorías de los indicadores perinatales. Durante las décadas de 1970 y 1980 se redujo la incidencia nacional de peso bajo al nacer desde alrededor del 10%. En los años sesenta y setenta al 6%; el 7% durante los años ochenta, y al 5%-5,8% durante los años noventa; aumentando discretamente a partir del año 2000 hasta nuestros días. En el año 2013, por ejemplo, este llegó al 6,2%.

Por otro lado, la prematurez, similar a lo observado en varios países, se observa una tendencia al aumento progresivo en los últimos años: en 1990 se observó una tasa nacional del 5,5%, la que subió al 6,0% en el año 2000, el 6,4% en el 2003 y que continuó aumentando hasta llegar al 7,8% el 2013. Similarmente, la incidencia de < 1.500 g entre los años 1990 y 2000 fluctuó entre el 0,8% y el 0,9%, mientras que en el año 2013 llegó al 1,1%.

En el caso específico de la mortalidad neonatal, deben mencionarse algunos programas e intervenciones que han fortalecido la atención neonatal en Chile. En los años sesenta se produjo la mayor expansión histórica de la atención materno-infantil organizada por el Servicio Nacional de Salud, llegando a cubrir casi la totalidad de los nacimientos con atención profesional del parto. En los años setenta la cooperación internacional (OPS, UNFPA y UNICEF) permitió el desarrollo del programa PESMIB (Programa de Extensión de los Servicios Materno Infantiles y de Bienestar) con mejorías en el equipamiento de prácticamente todos los servicios neonatales del país, con incubadoras y apoyo en la capacitación profesional. Posteriormente, se implementó el Programa de Mejoría de la Atención Perinatal en Chile entre los años 1978 y 1982 por el Ministerio de Salud. Este incluyó la regionalización de la

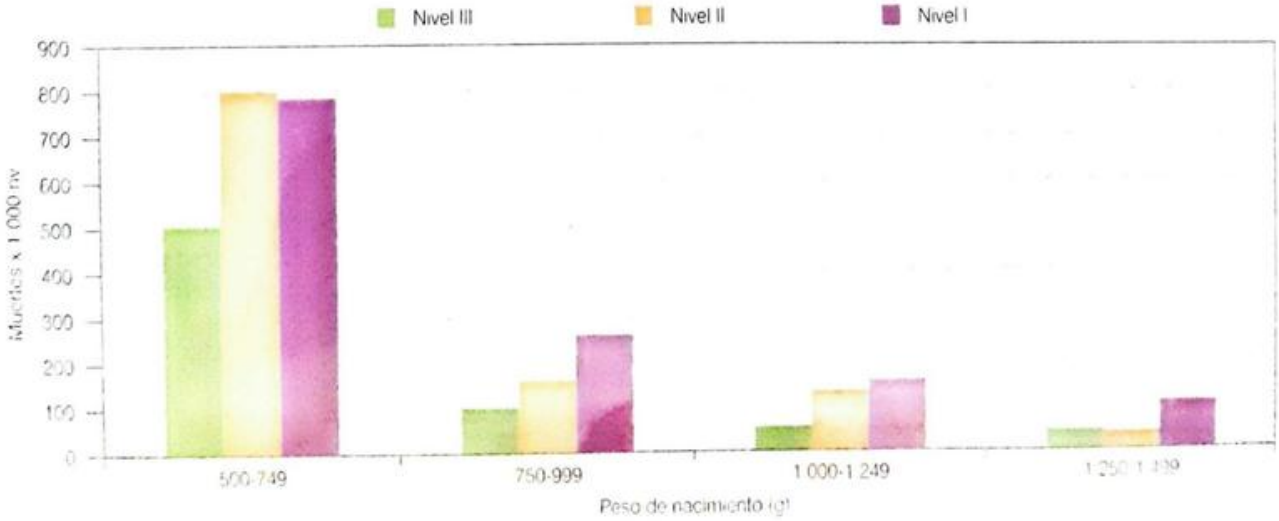
atención perinatal, el cuidado del embarazo de alto riesgo y el desarrollo del cuidado intensivo neonatal. Se crearon Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) en los grandes hospitales regionales del país, lo que consideró las necesidades de equipamiento, personal y entrenamiento para este fin. Este programa produjo una mejoría sustancial en la atención del RN en Chile que se reflejó en un descenso del 50% en la mortalidad neonatal (del 18,7% al 9,2%) entre los años 1978 y 1984. Entre 1990 y 1995 se actualizó el Programa de Regionalización con el desarrollo y perfeccionamiento de las UCIN, que incluyó entrenamiento en reanimación neonatal, asociándose con un nuevo descenso de la mortalidad neonatal. En ese mismo período, se implementó el tratamiento ambulatorio masivo de las infecciones respiratorias infantiles, el tratamiento quirúrgico de las malformaciones cardíacas congénitas y una mayor expansión del programa de inmunizaciones, que se asociaron con descensos proporcionales importantes en las mortalidades infantiles por las respectivas causas asociadas. Por último, la regionalización en tres centros nacionales para el tratamiento quirúrgico de las malformaciones cardíacas ha sido de gran eficacia.

A partir de 1998 se implementa el uso a nivel nacional de la terapia con surfactante pulmonar exógeno para el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en RN prematuros, la que tuvo un importante efecto en la reducción de la mortalidad neonatal, en especial en los <1.500 g. También a partir de 1998 se implementa, en el nivel nacional, el uso prenatal de corticoides, intervención que también puede haber redundado en una menor mortalidad neonatal por SDR. En los últimos años, la implementación del plan AUGE/GES que incorporó garantías explícitas en salud, mejoró sustancialmente el diagnóstico y tratamiento de importantes patologías neonatales como lo son: las cardiopatías congénitas, la prematurez y el síndrome de dificultad respiratorio. Esto ha contribuido a que la mortalidad neonatal continúe mejorando.

Sin embargo, a pesar de la implementación de estas nuevas estrategias, la mejoría en la mortalidad neonatal observada en Chile se ha estancado en los últimos años, llegando a 5,2 por mil nacidos vivos el año 2014. Existen varias explicaciones, en primer lugar, un mejor registro de las defunciones, entre los que destaca el registro obligatorio de los fallecidos < 500 g desde el año 2004. Como se señaló anteriormente, la prematurez ha aumentado, junto con una mayor edad materna. Por otra parte, existen importantes diferencias en la mortalidad neonatal entre las regiones y distintos hospitales del país. Por ello, se ha propuesto perfeccionar o desarrollar una nueva regionalización por niveles de atención para diferentes categorías de peso al nacer y/o por patologías específicas para producir nuevos impactos. Otras mejorías posibles se derivan de los probables cambios en las incidencias de bajo peso al nacer y prematurez con nuevas intervenciones en el embarazo y parto, además de la conocida influencia de la mejoría en la calidad de vida sobre la talla materna y secundariamente en el peso al nacer. Se debe notar también que las acciones para mejorar el crecimiento fetal inadecuado se consideran hoy fundamentales en la prevención de las enfermedades crónicas del adulto.

La mejoría de la atención neonatal depende, más que la posneonatal, de una atención médica especializada y bien organizada, especialmente en países en desarrollo o nivel intermedio. Respecto de esto la OMS afirma: "se acepta comúnmente que la defunción neonatal se relacione más con factores biológicos y de atención perinatal, mientras que la posneonatal se vincule predominantemente con factores socioeconómicos y de agresividad del medio. La mortalidad neonatal es más difícil de reducir y para ello se requieren

Figura 1-4. Mortalidad neonatal específica por peso en RNMBPN en Estado de Carolina del Sur, Estados Unidos, de acuerdo al nivel de complejidad del Servicio donde nacen. Nivel III: UCI Terciaria de alta complejidad; Nivel II: UCI de moderada complejidad; Nivel I: Unidad básica. Los prematuros que nacen en unidades Nivel III tienen una mortalidad significativamente menor ($p < 0.05$). Adaptado de: Menard M. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:374.



esfuerzos importantes por parte de los servicios institucionalizados de mayor complejidad". No se puede dejar de enfatizar suficientemente la importancia de la regionalización perinatal en el esfuerzo por utilizar bien los recursos y de proporcionar la mejor atención a los niños de más riesgo. Esto se traduce en marcadas diferencias en la mortalidad según si se nace en el lugar apropiado a su riesgo o si se es trasladado a este oportunamente (Figura 1-4).

BIBLIOGRAFÍA

AAP. ACOG. Standard terminology for reporting of reproductive Health statistics in the United Status, in Guidelines for Perinatal Care (5th ed; appendix E). Elk Grove, IL. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists 2002; 377-94.

Amigo H. Vargas C. Rona RJ. A feeling of well-being accompanied by a period of prosperity and birthweight in Chile: a possible link? Paediatr Perinat Epidemiol 2005; 19:426-34.

Battaglia FC. Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatrics 1967; 71:159-63.

González A. Toso P. Tapia JL *et al.* Survival and Outcomes Improvement of VLBW infants born at a terciary NICU in Chile. Pediatr Res 2003; 53:382A.

González A. Toso P. Tapia JL. Mejoría en sobrevida y morbilidad del RNMBPN: factores asociados y uso de recursos en últimos 15 años. Libro de Resúmenes, II Congreso Chileno de Neonatología 2006; 15.

Gluckman P. Hanson M. Seng SY. Bardsley A. Pre-conception maternal body composition and gestational weight gain. En: Gluckman P. Hanson M. Seng SY. Bardsley. A Nutrition & lifestyle for pregnancy and breastfeeding. Oxford: Oxford University Press, 2015; 216-20.

Hevia P. La salud materno-infantil y el bienestar familiar en la década del 70. En: 100 años de OPS en Chile. Santiago: Ministerio de Salud, 2002.

Jiménez de la Jara. Romero MI. Supervivencia infantil: desafíos para la segunda fase en América Latina. Presentación en: Conferencia de Ministros de Salud de América Latina (EUROLAC). OPS, Banco Mundial, BID, Recife, Brasil, 2004.

Jiménez de la Jara. Atención pediátrica y sistemas de salud en Chile. Rev Chil Pediatr 2000; 71:377-379.

Last John M. A Dictionary of Epidemiology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1995.

Lawn JE. Cousens S. Zupan J. Lancet neonatal survival steering team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? Lancet 2005; 365(9462):891-900.

Mardones SF. Mardones RJ. González A. Mortalidad neonatal. Definición de conceptos perinatales. En: Tapia JL. González A. Neonatología. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2008.

Mardones SF. Mardones RF. Rosso P. Díaz M. Icaza G. La mortalidad infantil de los pequeños para la edad gestacional en Chile. Rev Latinoamericana de Perinatología 1987; 7:33-40.

Mardones SF. Mardones RF. Dachs N. Díaz M. Distribución del peso al nacer para cada edad gestacional en Chile. Rev Chil Pediatr 1989; 60:181-88.

Mardones F. Marshall G. Viviani V. Villarroel L. Burkhalter B. Tapia JL *et al.* Interactive effect of birth weight and gestational age on the individual probability of neonatal mortality. J Health Popul Nutr 2008; 26:54-63.

Mardones F. Arnaiz P. Pacheco P. Domínguez A. Villarroel L *et al.* Associations of prenatal growth with metabolic syndrome, insulin resistance and nutritional status in Chilean children. Biomed Res Int 2014; 472017; doi: 10.1155/2014/472017.

Mardones F. Rosso P. Villarroel L. Bacallao J. Domínguez A *et al.* Pregnancy outcomes and the use of two standards to assess adequacy of maternal body mass index in early gestation. J Dev Orig Health Dis 2016; 7:83-89.

Menard K. Liu Q. Holgren E. Sappenfield W. Neonatal mortality for very low birth weight deliveries in South Carolina by level of hospital perinatal service. Am J Obstet Gynecol 1998; 179(2):374-81.

Ministerio de Salud. Guía Clínica Prevención Parto Prematuro. Santiago. Ministerio de Salud, 2010.

Ministerio de Salud. Indicadores básicos de salud 2013-14. Departamento de Estadística e información de salud (DEIS) Santiago. Ministerio de Salud, 2016. Disponible en http://www.deis.cl

Monckeberg F. Prevención de la desnutrición en Chile. Experiencia vivida de un actor y espectador. Rev Chil Nutr 2003; 30(1):160-76.

Morgues M. Henríquez MT. Tohá D. Bernal P. Pittaluga E *et al.* Situación del prematuro menor de 1.500 g en Chile. Boletín N° 1. Comisión Nacional de Seguimiento del Prematuro. Santiago: Ministerio de Salud, 2001.

OMS. Definiciones y recomendaciones para el registro de estadísticas vitales. Actas OMS, 1950, 28:17; 1950, 160:11; 1960, anexo 18; 1967, 233:18.

Pan American Health Organization. Health in the Americas. Washington DC: PAHO, 2012.

Pan American Health Organization. AIEPI Neonatal Interventions based on evidence. 2nd ed. Washington, DC: PAHO, 2010.

Puffer RR. Serrano CV. Patterns of birth weight. PAHO Scientific Publication 1987; 504:9-43.

Sachs B. Fretts R. Gardner R. Hellerstein S. Wampler N. Wise P. The impact of extreme prematurity and congenital anomalies on the interpretation of international comparisons of infant mortality. Obstet and Gynecology 1995; 85:941-46.

Sepkowitz S. International Rankings of Infant Mortality and the United States' Vital Statistics Natality Data Collecting System-Failure and Success. Internat J Epidemiol 1995; 24(3):583-88.

Suárez-Ojeda N. Consultor OPS del programa PESMIB en Chile 1970-1976. Comunicación personal, 2006.

Tapia JL. Oto MA. Ramírez R. Henríquez MT. Fernández P. Álvarez J. Terapia con surfactante exógeno en recién nacidos con enfermedad de membrana hialina. Rev Chi Pediatr 1994; 65:137-42.

Taucher E. Jofré I. Mortalidad infantil en Chile: el gran descenso. Rev Med Chile 1997; 125:1225-35.

Ventura-Juncá P. Tapia JL. Winter A. Gonzalez H. Ciriano A. Juez G. Impact of neonatal intensive care on neonatal mortality in Chile. Pediatrics 1980; 65:364-65.

World Health Organization. Report of WHO expert committee on prevention of perinatal mortality and morbidity. Technical report series 457. Geneve: WHO, 1970.

World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (rev. 10, vols. 1 and 2; ICD-10). 2nd ed. Geneve: WHO, 2003.

Yeast J. Poskin M. Stockbauer J. Schaffer. Changing patterns in regionalization of perinatal care and the impact on neonatal mortality. Am J Obstet Gynecol 1998; 178(1):131-35.

capítulo

2

INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA PRENATAL EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO

R. Valdés V. • C. Vera P. • E. Oyarzun E.

La normalidad de la vida de un niño depende, entre otros factores, de su desarrollo durante el embarazo. Dado el desconocimiento que existía, durante mucho tiempo se consideraba que los accidentes del parto eran el principal responsable de secuelas neonatales. La obstetricia ha logrado superar un gran número de patologías del parto, y ha dado espacio para que las enfermedades producidas durante el desarrollo fetal sean proporcionalmente cada vez más importantes. A su vez, se ha evidenciado que las enfermedades fetales pueden progresar durante el embarazo, y que no todo lo congénito es necesariamente debido a problemas originados en el período embrionario.

Las enfermedades fetales, así como aquellas de origen extrauterino, tienen una evolución, una progresión y un desenlace. Por ejemplo, las valvas uretrales posteriores son defectos congénitos del desarrollo uretral; sin embargo, se conoce hoy, gracias a la ultrasonografía (US), que su obstrucción puede ser intermitente, y que las consecuencias sobre el sistema excretor y oligoamnios secundario pueden desarrollarse en el tercer trimestre. Incluso hay casos de valvas uretrales que pueden volverse sintomáticas en el período posnatal. Otro ejemplo es el desarrollo de lesiones cerebrales líticas en el síndrome de transfusión feto-fetal, en que un estado de hipovolemia e hipotensión prolongada puede producir daño parenquimatoso cerebral como hidrocefalia o porencefalia. Se ha documentado que estas lesiones se han producido en forma tardía, demostrando la evolutividad de las enfermedades fetales. Otro modelo de enfermedad fetal es el de las infecciones intrauterinas, en que un feto sano, por causa de un agente infeccioso, presenta una afección que desarrolla lesiones hepáticas, cardíacas o incluso cerebrales, llevándolo a la muerte o daño permanente. Estos ejemplos, entre muchos, han mostrado que el parto solo explica una pequeña parte del daño detectado en el período neonatal, y que las enfermedades congénitas, llamadas así porque el niño nace con ellas, no son fenómenos estables producidos durante el período embrionario, sino que pueden adquirirse y evolucionar durante el período fetal.

El modelo de control prenatal tradicional se basó en la pesquisa materna de síntomas y signos, los cuales permitían diagnosticar condiciones de riesgo materno y fetal. El conocimiento cada vez mayor de las enfermedades fetales y los exámenes de laboratorio disponibles permiten prever que la obstetricia alcanzará niveles de exactitud mayores en los diagnósticos, con implementación de tratamientos más dirigidos. Esto es lo que ha permitido el desarrollo de la subespecialidad denominada medicina materno-fetal.

En Chile, la mortalidad perinatal fue de 9,5 por 1.000 nacidos vivos en el año 2013. En el mismo año, la mortalidad materna fue de 18 por 100.000 nacidos vivos. En el mundo, la mortalidad en niños menores de 5 años el año 2000 fue de 77 por 1.000 nacidos vivos, la cual ha ido en franca disminución durante estos años, llegando a 46 por 1.000 nacidos vivos el año 2013.

Aproximadamente el 70% de la población obstétrica no tiene factores de riesgo, su control es simple y no requiere infraestructura de alto costo. Desde el punto de vista perinatal, los problemas que con mayor frecuencia se asocian a morbimortalidad son la prematurez, la asfixia perinatal, las malformaciones congénitas y las infecciones. Se calcula que aproximadamente del 10% al 15% de los recién nacidos (RN) va a requerir de hospitalización, dependiendo del riesgo de la población atendida.

En este capítulo se mencionarán algunas patologías que pueden condicionar muerte y daño neonatal, dada su frecuencia, importancia o posibilidad de tratamiento. No se analizará en extenso la controversia parto vaginal versus cesárea. Solo se mencionará que el parto vaginal tiene definitivos beneficios maternos y perinatales, que incluye menor morbimortalidad en ambos pacientes (madre e hijo). Cuando se trata de programar una operación cesárea electiva, la edad gestacional ideal es 39 semanas cumplidas. De ser necesaria la interrupción del embarazo con menos edad gestacional debe considerarse el uso de corticoides antenatales.

PREMATUREZ

El parto prematuro es la única causa más importante de morbimortalidad perinatal y además, la causa más frecuente de muerte en niños menores de 5 años en el mundo. Su

incidencia corresponde al 6% del total de partos en Chile y al 11,7% en los Estados Unidos en el año 2011. Excluidas las malformaciones congénitas, el 75% de las muertes perinatales y el 50% de las anormalidades neurológicas son atribuibles directamente a prematurez, lo que ilustra la magnitud del problema. Aun cuando la incidencia de esta patología no ha mostrado modificaciones significativas en los últimos años, su morbimortalidad neonatal muestra una tendencia descendente.

La reducción mencionada se atribuye a la mejoría en el cuidado neonatal de los prematuros, más que al éxito de las estrategias preventivas y terapéuticas del trabajo de parto prematuro. La prematurez es el resultado de tres entidades clínicas que se distribuyen aproximadamente en tercios. Estas son: parto prematuro idiopático, parto prematuro resultante de la rotura prematura de membranas (RPM) en embarazos de pretérmino y parto prematuro por indicación médica, que resulta de la extracción fetal por causa materna y/o fetal. La consideración de estos tres grupos es relevante porque tiene implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas diferentes. La Tabla 2-1 resume una serie de condiciones que constituyen factores predisponentes para parto prematuro.

El parto prematuro se concibe hoy como un síndrome, es decir, una condición causada por múltiples patologías, cuya expresión última y común denominador son las contracciones uterinas y dilatación cervical iniciadas antes de las 37 semanas de gestación. Evidencias clínicas, anatomopatológicas, microbiológicas, experimentales y bioquímicas han permitido identificar hasta hoy las siguientes causas: infección intraamniótica, isquemia uteroplacentaria, malformaciones fetales, sobredistensión uterina, factores inmunológicos y estrés.

Las etiologías mencionadas se encuentran, en su mayoría, en etapa de comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados y la determinación de su prevalencia. Para el caso de infección, existe convincente evidencia de que ella juega un papel fundamental.

El tratamiento clásico consiste en reposo, tocolíticos e inducción de madurez pulmonar. El diagnóstico precoz de la infección intrauterina se ha transformado en otro elemento terapéutico importante en el manejo de las pacientes con amenaza de parto prematuro. Nuevos estudios han mostrado que las modificaciones cervicales detectadas por US transvaginal permiten la detección de casos con riesgo de iniciar un trabajo de parto prematuro.

La forma como la prematurez puede producir daño es a través de la exposición a la vida extrauterina de un niño aún no preparado para ella. El impacto de la vida extrauterina puede afectar como un todo al neonato, desde la nutrición, la regulación térmica, la respiración, hasta el desarrollo neurológico.

La administración antenatal de esteroides para favorecer la madurez pulmonar fue descrita por Liggins y Howie (1972). Posteriormente, se han efectuado 21 estudios randomizados que suman 3.885 mujeres y sus hijos. El tipo de esteroide utilizado en los estudios analizados incluye los 24 mg de betametasona descritos por Liggins (en la mayoría de ellos), 24 mg de dexametasona y 2 g de hidrocortisona.

Tabla 2-1. Factores asociados a mayor riesgo de parto prematuro

Maternos
Soltera
Bajo peso y talla (< 45 kg y < 150 cm)
Tabaquismo
Edad (mayor riesgo en menores de 20 y mayores de 40 años)
Enfermedades sistémicas graves
Alteraciones endocrinas
Metrorragia antes de las 20 semanas
Trauma
Falta de control prenatal
Larga jornada laboral con esfuerzo físico
Nivel socioeconómico bajo
Antecedentes de parto prematuro
Infecciones
Fetales
Anomalías congénitas
Muerte fetal
Embarazo múltiple
Macrosomía fetal
Infecciones (TORCH)
Placentarios
DPPNI
Placenta previa
Tumores del cordón umbilical
Uterinos
Sobredistensión uterina (polihidroamios)
Malformaciones
Cuerpo extraño (DIU)
Miomas uterinos
Trauma cervical
Incompetencia cervical

El metaanálisis realizado con los datos disponibles, a partir de los 21 estudios, demuestra una reducción de las muertes neonatales con riesgo relativo (RR) 0,69; intervalos de confianza (IC) 0,58-0,81, junto con una marcada reducción del síndrome de dificultad respiratoria (RR 0,66; IC 95% CI 0,59-0,73). Esta reducción, que es independiente del sexo, fue evidente en todos los subgrupos analizados y es significativa para los niños que reciben el tratamiento óptimo (ocurrencia del parto 24 horas después de la segunda dosis de esteroides y dentro de los primeros 7 días de administración). Existe evidencia de efecto beneficioso dentro de las primeras 24 h después de la administración de la primera dosis disminuyendo el riesgo de muerte neonatal (RR 0,53; IC 0,29-0,96).

Así también, la reducción del síndrome de dificultad respiratoria es evidente en prematuros mayores de 26 semanas de edad gestacional y menores de 35 semanas, sin evidencia de beneficio en menores de 26 semanas (RR 2,86; IC 95% 0,37-21,87) o en el grupo de 35 a 36+6 semanas (OR 0,61; IC 95% 0,11-3,26). El efecto de los esteroides antenatales sobre

la morbilidad no respiratoria incluye reducción de los riesgos de hemorragia intracraneana (HIC) (RR 0,54; IC 95% 0,43-0,69); de enterocolitis necrotizante (ECN) (RR 0,46; IC 95% 0,29-0,74). No hubo efectos demostrables sobre la incidencia de muerte fetal. De los 21 estudios analizados, 14 utilizaron betametasona, 6 dexametasona y 1 no especificado.

La evidencia disponible sobre dosis repetidas de corticoides, evaluada en un metaanálisis publicado en la base de datos Cochrane en el año 2013, en la que se incluyeron 10 estudios, sugiere una reducción en la ocurrencia de síndrome de distrés respiratorio neonatal (RR 0,83; 95% IC 0,75-0,91), uso de ventilación mecánica (OR 0,84; 95% IC 0,71-0,99), uso de oxígeno suplementario (OR 0,92; 95% IC 0,85-0,99), uso de surfactante (OR 0,78; 95% IC 0,65-0,95), y uso de drogas vasoactivas (OR 0,80; 95% IC 0,66-0,97). Sin embargo, existen efectos adversos potenciales (disminución de peso al nacimiento y de perímetro craneano), y, por otra parte, a largo plazo, podrían tener efectos deletéreos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Nuestro grupo ha preferido, hasta ahora, repetir la dosis de esteroides solamente si han pasado más de 7 días del primer curso y en el escenario de una nueva amenaza de parto prematuro.

La eficacia de los esteroides a EG muy precoces (< 24 semanas) es otro tópico de debate. Existe la visión de que ellos son inefectivos, probablemente porque en edades extremas son otros los mecanismos fisiopatológicos involucrados, especialmente en relación con la inmadurez en el desarrollo de la arquitectura pulmonar. Se ha observado una reducción de la mortalidad en neonatos expuestos a la terapia completa con corticoides con una *Odds Ratio* (OR) 0,18 (IC 95% 0,06-0,54), sin afectar la tasa de hemorragia intraventricular ni de enterocolitis necrotizante. *The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* recomienda, en su última guía clínica sobre uso de corticoides antenatal (2010), considerar el tratamiento entre la semana 23+0 y 23+6 en caso de riesgo de parto prematuro, si es que se realizará reanimación neonatal.

En relación con el embarazo múltiple debemos mencionar que la evidencia específica para el uso de corticoides en ese contexto es limitada; solo análisis secundarios de estudios, en los cuales los embarazos múltiples no fueron el objetivo principal, no muestran beneficios ni riesgos de su uso. Sin embargo, la tendencia universal es a usar corticoides de la misma manera y con las mismas dosis que en embarazos con feto único, asumiendo que no existen otros factores que pudiesen aumentar los riesgos en desmedro de los beneficios, tales como polihidroamnios e hipervolemia.

Desde el punto de vista del seguimiento a largo plazo de los niños cuyas madres recibieron esteroides antenatales, existen estudios de seguimiento hasta los 31 años de vida, que muestra que los esteroides antenatales no afectan adversamente el crecimiento físico o psicomotor de los niños.

RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

Es la consecuencia de la supresión del potencial genético de crecimiento fetal que ocurre como respuesta a la reducción del aporte de sustratos o, más infrecuentemente, a noxas genéticas, tóxicas o infecciosas. En cualquiera de estos casos, RCIU implica una restricción anormal del crecimiento en un individuo (feto) que tiene un potencial de desarrollo mayor.

Dado que el potencial de crecimiento no es conocido para cada niño, se ha definido como criterio diagnóstico de RCIU la localización bajo un percentil determinado en las curvas estándares de peso. Es conveniente que estas curvas sean elaboradas en la misma población que se está evaluando para evitar un diagnóstico poco preciso.

La aplicación del percentil 10 (p10) como límite inferior implica aceptar que cerca del 10% de los RN normales serán clasificados como RCIU y que, por lo tanto, el porcentaje de niños pequeños para la edad gestacional (PEG) se incrementa a expensas de RN normales. Aproximadamente el 80% de los fetos bajo percentil 10 son constitucionalmente pequeños, pero normales.

Los fetos con RCIU presentan una mortalidad perinatal 5 a 10 veces mayor que la población normal. Pueden presentar muerte fetal, así como mayor probabilidad de asfixia neonatal, y otras patologías neonatales. Muchas son las patologías y factores de riesgo que se conjugan para que un feto presente RCIU. Su diagnóstico se basa en la medición de altura uterina, estimación clínica y ultrasonográfica de peso fetal. Al confirmarse esta condición, las etiologías que podrían explicar el crecimiento anormal son múltiples. El mayor problema de la utilización del p10 de crecimiento como indicador de riesgo de morbimortalidad es que muchos fetos sobre p10 pueden estar sometidos a un proceso patológico que puede alterar su bienestar fetal, y estar con riesgo de muerte antes de ver alterado su crecimiento. En este sentido, los métodos de evaluación del bienestar fetal pueden utilizarse también para fetos con crecimiento normal, y así lograr diagnosticar casos con riesgo perinatal.

Definimos RCIU utilizando los siguientes parámetros:

- Crecimiento fetal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional con signos de compromiso fetal que incluyen anormalidades de la circulación feto placentaria identificadas por estudio Doppler, disminución del líquido amniótico o alteraciones en las pruebas de bienestar fetal (perfil biofísico fetal, monitoreo fetal no estresante de la frecuencia cardíaca fetal).
- Feto con peso estimado mediante ultrasonografía inferior al percentil 3 para la edad gestacional.
- Circunferencia abdominal por debajo del percentil 5 para la edad gestacional sin alteración de otros parámetros biométricos.
- Ausencia de incremento de circunferencia abdominal (CA) en 2 ecografías separadas por 14 días.

Un feto pequeño para la edad gestacional (PEG), sin restricción de crecimiento, es aquel cuyo peso fetal está entre el percentil 3 y 10. Muestra una valoración anatómica por ultrasonido normal, presenta pruebas de bienestar fetal normales y al realizar una valoración prospectiva persiste en similares percentiles de crecimiento.

Se ha desarrollado un creciente interés en investigar la contribución de la RCIU en la predisposición del individuo a desarrollar enfermedades en su vida adulta. Estudios epidemiológicos realizados por Barker y cols. han señalado la relación existente entre el peso al nacer y enfermedades cardiovasculares y diabetes *mellitus* tipo II. Hay diversos estudios que han demostrado una asociación entre bajo peso de nacimiento y resistencia a la insulina en la vida adulta. También se ha encontrado una asociación entre bajo peso de nacimiento e hipertensión arterial en adultos y niños prepuberales.

ASFIXIA PERINATAL

Se define como hipoxia intraparto suficiente como para causar daño neurológico.

La asfixia perinatal es una de las principales causas de morbimortalidad del feto y del RN, afectando a niños de término y pretérmino. Consiste en la alteración de la oxigenación fetal, la que puede manifestarse clínicamente en el parto. Se considera principalmente resultado de un trabajo de parto patológico; sin embargo, hay evidencia de que muchos fetos presentan un deterioro de la unidad fetoplacentaria anteparto, requieren extracción fetal sin trabajo de parto y cumplen los criterios clínicos de asfixia perinatal sugeridos. En la actualidad esta patología tiene grandes implicancias médico-legales que han requerido de evaluaciones sistemáticas para reducir sus riesgos de ocurrencia.

Para el diagnóstico de asfixia perinatal se utilizan los siguientes criterios, basados en el consenso del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Academia Americana de Pediatría en el año 2007:

- Acidosis metabólica o mixta con pH de arteria umbilical menor de 7.
- APGAR entre 0 y 3 a los 5 minutos.
- Manifestaciones neurológicas en el período neonatal inmediato, como convulsiones, hipotonía (encefalopatía hipóxico-isquémica).
- Evidencias de compromiso multiorgánico.

Durante el trabajo de parto existen características especiales del registro electrónico de la frecuencia cardíaca fetal que se consideran actualmente predictores de estado ácido-básico fetal anormal. Ellos son:

- Variabilidad ausente.
- Patrón sinusoidal.
- Variabilidad ausente asociada a desaceleraciones tardías o a variables recurrentes.
- Bradicardia.

La asfixia perinatal contribuye con solo el 10% de las causas de parálisis cerebral (Tabla 2-2).

Tabla 2-2. Etiología parálisis cerebral

Alteraciones del desarrollo neurológico
Alteraciones metabólicas
Fenómenos autoinmunes
Trastornos de la coagulación
Infecciones intrauterinas
Hipoxia intrauterina
Asfixia perinatal (10%)
Prematurez
Trauma neonatal
Hipoxia neonatal/infantil
Infecciones neonatales/infantiles

Las consecuencias de la asfixia producen una falla multiorgánica en el feto y RN. Los efectos más graves son lesiones cerebrales de tipo hemorrágico o hipóxico-isquémico según se trate de niños prematuros o de término.

Desde un punto de vista fisiopatológico, cuando los niveles de oxígeno bajan de 18 mmHg en la sangre fetal, este realiza una serie de adaptaciones que tienen como objetivo beneficiar los territorios más nobles, tales como el sistema nervioso central (SNC), corazón y glándulas suprarrenales. Para ello recurre a mecanismos de vasodilatación central y vasoconstricción periférica. La vasoconstricción favorece una actividad metabólica de tipo anaeróbico que conduce a la acumulación de lactato e ion hidrógeno. La muerte fetal anteparto se observa cuando los mecanismos de compensación son sobrepasados por períodos prolongados y con pH muy inferiores a 7,0.

El período del parto y expulsivo son los de mayor riesgo para la asfixia perinatal desde un punto de vista obstétrico. La principal acción a realizar debe ser evitar la exposición del feto en trabajo de parto a un insulto anóxico prolongado. La evaluación de la condición fetal permite anticiparse en identificar aquellos fetos que tienen una reserva respiratoria disminuida y que pueden sufrir con más facilidad asfixia durante el trabajo de parto. Según el resultado de esta evaluación se considerará la realización de una cesárea o se le dará una prueba de trabajo de parto, vigilando atentamente el bienestar fetal. Otra condición obstétrica de riesgo para asfixia corresponde a la infección intraamniótica, ya sea con membranas íntegras o rotas. El diagnóstico precoz de estas condiciones permitirá evitar consecuencias deletéreas para el RN.

MALFORMACIONES FETALES

Un avance significativo de las últimas décadas ha sido el apropiado diagnóstico de malformaciones fetales por medio de la ultrasonografía (US). Esto permite una preparación

anticipada del equipo neonatal para el momento del nacimiento, eventual terapia fetal en algunas patologías específicas y traslado materno a centro especializado.

Con la mejoría en el cuidado antenatal e intraparto y en el tratamiento de la prematurez, asfixia e infección, la mortalidad perinatal ha decrecido de modo constante en las últimas décadas. Por este motivo, la contribución de las anomalías congénitas a la tasa total de muertes ha aumentado. Por ejemplo, en Escocia, la mortalidad perinatal total declinó en el 75% entre los períodos 1939-1941 y 1974-1976, pero sobre el mismo período de 37 años la contribución de las anomalías congénitas a la mortalidad perinatal aumentó del 10% al 25%. En los EE.UU., las anomalías congénitas y la prematurez fueron citadas en 1977 por el Centro Nacional de Estadísticas de la Salud como las primeras causas de mortalidad infantil. En nuestro país ocurre lo mismo que en los EE.UU.

En el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas), la tasa global de malformaciones en Sudamérica fue del 2,7% (incluyendo malformados vivos y malformados mortinatos), y en Chile fue del 3,1%.

Se estima que aproximadamente el 3% al 7% de la población presenta un problema genético de tipo cromosómico o enfermedad monogénica. En los países desarrollados, se ha estimado que el 52,8% de los ingresos a hospitales pediátricos presentan alguna patología genética y corresponden a aproximadamente 2/3 de las defunciones hospitalarias.

Las anomalías congénitas se reconocen con US de alguna de las siguientes formas:

1. ausencia de una estructura anatómica normal;
2. disrupción del contorno, forma, localización, textura sonográfica o tamaño de una estructura anatómica normal;
3. presencia de una estructura anormal;
4. biometría fetal anormal; y
5. movimientos fetales anormales.

La incapacidad de identificar una estructura normal como el estómago fetal o la calota sugieren atresia esofágica y anencefalia o acrania, respectivamente. Un defecto localizado en el calvario indica la presencia de un cefalocele. Un estómago desplazado dentro del tórax es diagnóstico de hernia diafragmática. Esta condición se sospecha por un desplazamiento del corazón dentro del tórax aun antes de la visualización del estómago o intestino en posición anormal. La atresia duodenal se diagnostica identificando un signo de "doble burbuja" (morfología anormal del estómago). Tumores fetales son típicamente identificados cuando se visualiza una estructura adicional alterando la anatomía fetal. La biometría anormal se utiliza para el reconocimiento de desórdenes caracterizados por desproporción fetal, tales como displasias esqueléticas y microcefalia. La ausencia de movimientos también identifica a niños con riesgo de artrogriposis múltiple congénita u otros desórdenes neuromusculares congénitos. Algunos hallazgos ultrasonográficos son sugerentes de síndrome de Down: cardiopatía, en particular canal AV, aumento de la translucencia nucal, acortamiento de húmero/fémur, doble burbuja, braquicefalia y clinodactilia. El aumento patológico del líquido amniótico también obliga a buscar anomalías estructurales del feto (Tabla 2-3).

Tabla 2-3. Causas de polihidroamnios

Origen materno
Diabetes *mellitus*
Origen fetal
Malformaciones estructurales
Alteraciones sistema nervioso central
Obstrucción intestinal
Defectos pared abdominal
Aneuploidías
Alteraciones neuromusculares
Origen combinado
Isoinmunización
Infecciones congénitas
Anemias congénitas
Idiopáticos

Cuando existen malformaciones estructurales del feto es importante considerar la determinación del cariotipo fetal, porque eso permite preparar mejor a los padres así como descartar algunas anomalías incompatibles con la vida (Tabla 2-4). Según el caso, el cariotipo fetal puede determinarse en el primer trimestre de la gestación (biopsia de vellosidades coriales), o después (amniocentesis y/o cordocentesis). Actualmente está disponible, además, la posibilidad de detectar alteraciones cromosómicas estudiando el ADN libre fetal en sangre materna.

Tabla 2-4. Anomalías congénitas letales (o limitantes de la vida)

- Secuencia exencefalia - acranea - anencefalia
- Holoprosencefalia alobar
- Malformación del tallo corporal (*Limb-body wall complex*)
- Pentalogía de Cantrell
- Agenesia renal bilateral
- Displasia esquelética letal con hipoplasia torácica y afectación precoz
- Trisomías 13 y 18
- Defectos severos de cierre del tubo neural (craneoraquisquisis total, iniencefalia)
- Otras (síndrome de Meckel-Gruber, triploidía)

Hoy en día existe la posibilidad de tratar *in utero* ciertas patologías fetales. Algunas pueden beneficiarse de tratamiento médico (arritmias cardíacas) y otras de procedimientos invasivos

(transfusión feto-fetal). Además, se ha propuesto la cirugía intrauterina para fetos con espina bífida, casos seleccionados de teratoma sacrococcígeo y malformación adenomatoidea quística, y ciertas malformaciones cardíacas.

Los criterios para realizar cirugía fetal fueron publicados en el año 82 por la Sociedad Internacional de Medicina Fetal y Cirugía (IFMSS), y se han mantenido vigentes:

- Habilidad para establecer un diagnóstico prenatal exacto.
- Historia natural de la enfermedad bien documentada y pronóstico posnatal establecido.
- Presencia de una lesión corregible, la cual si no es tratada, llevará a la muerte fetal y/o a morbilidad posnatal severa.
- Ausencia de otras anomalías severas y de aneuploidías.
- Modelo animal para la enfermedad y procedimiento disponibles.
- Procedimiento debe ser realizado por un equipo multidisciplinario con protocolos estrictos y aprobados por el comité de ética institucional.
- Consentimiento informado.
- Riesgos maternos menores y aceptables.

INFECCIONES PERINATALES

Las infecciones pueden afectar al feto produciendo un daño directo parenquimatoso, prematurez o una sepsis neonatal. Las consecuencias pueden ser tan severas como la muerte o pasar inadvertidas en el período neonatal y manifestarse en los años siguientes. La pesquisa de infecciones ha permitido iniciar tratamientos en forma precoz, logrando así disminuir en parte sus complicaciones.

Sífilis congénita

El diagnóstico antenatal de sífilis congénita es difícil debido a la falta de técnicas de cultivo para el *Treponema pallidum*. Hasta la fecha, los criterios diagnósticos se basan en elementos de la historia materna, evidencia de infección y en la presencia de daño tisular en el RN (signos de hepatitis, RCIU, alteración de huesos largos, etc.). A esta dificultad se debe agregar que puede ser oligosintomática en el período neonatal, lo que disminuye aún más los casos diagnosticados. Una infección materna no tratada tiene riesgo de transmisión vertical de 70% a 100%. Las consecuencias de la sífilis congénita incluyen abortos, hidrops fetal, muerte fetal y neonatal.

La sífilis congénita es la única infección perinatal que se pesquisa en forma universal en Chile. Todas las pacientes deben realizarse un VDRL (o RPR) en el primer y tercer trimestre, y al momento del parto. El diagnóstico debe confirmarse con una prueba treponémica. Los RN deben ser estudiados en forma exhaustiva para evitar dejar un niño sin tratamiento. El tratamiento de esta infección sigue siendo muy efectivo. En Chile la incidencia de sífilis congénita no ha variado desde el año 2000, estimándose en 24 por 100.000 nacidos vivos (NV) para el año 2011.

Streptococcus grupo B

La infección perinatal por *Streptococcus* grupo B ha tenido cambios importantes en los últimos años. Su forma de infección es durante el trabajo de parto. La infección es infrecuente, ocurriendo en cerca de 0,5 casos por 1.000 NV. Sus consecuencias son severas, debido a una sepsis neonatal precoz que tiene una alta mortalidad (aproximadamente el 20%). En la actualidad, nuestro centro emplea la estrategia de tamizaje universal materno con cultivo perineal a las 36 semanas de embarazo, dado que estudios con cultivos específicos han demostrado porcentajes de portación materna del 20%, y la disminución de sepsis neonatales con el tratamiento antibiótico intraparto.

Citomegalovirus

Es la infección viral congénita más frecuente. En los EE.UU. tiene una incidencia de recién nacidos infectados de aproximadamente 40.000 casos al año, siendo sintomáticos solo el 10%. La mortalidad es del 5% y existen secuelas neurológicas en aproximadamente el 50% al 60% de los RN afectados. El riesgo de infección es mayor a medida que aumenta la edad gestacional siendo de un tercio en el primer trimestre hasta unos dos tercios en el tercer trimestre.

Toxoplasma

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular. Su incidencia es de 1 a 8 en mil mujeres. Generalmente la infección se asocia a síntomas inespecíficos para la madre como fatiga, cansancio generalizado, fiebre escasa. El riesgo de infección fetal se incrementa considerablemente a medida que la infección materna es adquirida a mayor edad gestacional, siendo del 15% a las 15 semanas hasta el 71% a las 36 semanas. Se conoce una tríada clásica de infección congénita por toxoplasma que se caracteriza por coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales.

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

La infección materna por VIH puede producir infección fetal, con la consecuencia de tener RN con la infección. Este agente puede ser transmitido durante el embarazo, parto y lactancia, por lo que las estrategias para la prevención deben establecerse en distintos niveles. Los estudios iniciales mostraron una disminución de la infección transplacentaria en pacientes tratadas por períodos prolongados con AZT. Posteriormente, un estudio randomizado demostró que la cesárea antes del trabajo de parto permitía disminuir aún más la probabilidad de tener niños infectados al nacer. Nuevos estudios con triple terapia han permitido que mujeres embarazadas alcancen niveles indetectables de carga viral. Estos resultados han puesto en duda la necesidad de un parto mediante operación cesárea, ya que no habría posibilidad de infección neonatal si las secreciones maternas están libres de partículas de VIH. Todas estas posibles terapias han hecho necesario introducir un Elisa para detección universal de VIH en el primer trimestre del embarazo, el cual se debe repetir a las 32-34 semanas si existen factores de riesgo.

EMBARAZO GEMELAR

El 1,0% al 1,2% de los nacimientos son gemelares. Se reporta hasta el 50% de abortos espontáneos de primer trimestre de uno o ambos individuos. En edades gestacionales entre 14 y 24 semanas habrá pérdida fetal de 2% en el caso de gemelos bicoriales y de hasta el 10% en los monocoriales. La mortalidad perinatal es significativamente mayor a la observada en embarazos únicos, siendo de 5% para embarazos monocoriales y del 2% para los bicoriales.

El embarazo gemelar es responsable del 25% de todos los recién nacidos de bajo peso al nacer y del 10% del total de los casos de parálisis cerebral.

El embarazo gemelar tiene complicaciones específicas, además de mayor incidencia de todas las complicaciones propias de los embarazos únicos. Los monocoriales, en particular, pueden presentar complicaciones hemodinámicas que afectan a su hermano en el útero, debido a las comunicaciones vasculares en el lecho placentario. El síndrome de transfusión feto-fetal es una complicación en que se produce un estado de hipervolemia en un feto e hipovolemia en el otro, produciéndose un estado de poliuria y oliguria, respectivamente. Esto se refleja en el desarrollo de polihidroamnios en el feto hipervolémico y oligoamnios en el feto hipovolémico. La mortalidad de los casos con síndrome de transfusión feto-fetal diagnosticados antes de las 26 semanas es cercana al 90% para los dos gemelos. Por este motivo el seguimiento de los embarazos monocoriales diagnosticados en el primer trimestre es de gran importancia. La corionicidad debe quedar determinada durante el primer trimestre, y estos casos deben ser seguidos con US cada dos semanas hasta el final del embarazo.

Los fetos acardios son otra complicación de los embarazos monocoriales, en que una masa fetiforme es perfundida por el otro feto morfológicamente normal. La masa fetiforme no tiene actividad cardíaca, y es perfundida en forma retrógrada a través de sus arterias umbilicales, por la actividad cardíaca del feto normal. Presenta el riesgo importante de producir una sobrecarga de volumen en el feto normal, con el riesgo de producir hidrops o muerte fetal.

Ambas complicaciones pueden ser tratadas con la coagulación láser por vía fetoscópica de las comunicaciones vasculares placentarias. En el caso de los acardios, se puede además coagular el cordón con una pinza bipolar por vía fetoscópica o bajo visión ecográfica. El tratamiento por fetoscopía permite mejorar el pronóstico hasta lograr el 40% al 50% de sobrevida para ambos gemelos, y el 80% de posibilidades de tener al menos un sobreviviente.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL

La isoinmunización por antígeno Rh, o por antígenos irregulares, es un modelo de enfermedad fetal de gran desarrollo, en que la terapia transfusional y la prevención con inmunoglobulina antiRh permitió disminuir considerablemente la morbimortalidad perinatal y hacer que la enfermedad por Rh prácticamente desaparezca.

El 5% de la población chilena es Rh negativa. Aquellas mujeres Rh negativas con fetos Rh positivos pueden desarrollar una respuesta inmune contra los eritrocitos fetales, reconocidos por los anticuerpos maternos. La consecuencia es anemización por la destrucción de los eritrocitos del feto, mediada por los anticuerpos maternos circulantes. Las consecuencias perinatales son hidrops, daño neurológico por hiperbilirrubinemia y muerte. El tratamiento intrauterino con glóbulos rojos ha permitido evitar la progresión de la enfermedad, permitiendo a los fetos mantener su hematocrito, proseguir con el embarazo y no presentar hidrops fetal.

El desarrollo de inmunoglobulinas ha permitido disminuir los casos de isoinmunización materna. Los anticuerpos anti-Rh en la madre permiten evitar el desarrollo de la respuesta inmune materna a los eritrocitos fetales que han pasado a la circulación materna. La vacuna de inmunoglobulina antiRh debiera administrarse idealmente entre las 28 y 32 semanas de embarazo, y repetirse dentro de las 72 horas posteriores al parto en las madres Rh negativas no sensibilizadas (o al menos esto último). Esto ha permitido que los casos que requieren tratamiento intrauterino sean cada vez menos, y que la enfermedad por antígenos irregulares sea proporcionalmente más importante.

La existencia de prevención y tratamiento efectivos ha hecho necesario introducir la pesquisa dentro del programa del Ministerio de Salud. Todas las embarazadas deber ser clasificadas en cuanto a su grupo sanguíneo y deben realizarse un Coombs indirecto al inicio del embarazo. Si son Rh negativas, deberán realizarse un nuevo Coombs indirecto en el tercer trimestre.

TROMBOFILIAS

Aunque colectivamente la prevalencia es de aproximadamente el 10% de la población caucásica, los datos sugieren que al menos el 50% de las mujeres con trombosis venosa profunda durante el embarazo han adquirido o heredado una trombofilia.

Las trombofilias hereditarias incrementan el riesgo de trombosis materna y se ha planteado la hipótesis de que pueden causar trombosis en la interfase materno-placentaria que resulta finalmente en complicaciones placentarias, como aborto espontáneo, deterioro del crecimiento fetal, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta y muerte fetal.

El síndrome antifosfolípido trombofilia adquirida, es la única que puede asociarse a efectos adversos en el embarazo en que la profilaxis anticoagulante ha demostrado beneficio; así las guías existentes recomiendan el uso de dosis bajas de aspirina y/o heparinas de bajo peso molecular en estos casos.

La realización entonces, del estudio de trombofilias no se recomienda debido a la falta de evidencia de una asociación causal y/o a la falta de evidencias de que la administración de medicamentos anticoagulantes sea eficaz para mejorar el resultado perinatal.

Dos grandes ensayos randomizados encontraron que ni la aspirina, ni la aspirina más heparina, mejoraron la tasa de

nacidos vivos de las mujeres con pérdida gestacional recurrente inexplicable antes de las 20 o 24 semanas de gestación. Algunas de estas mujeres (6% en un estudio y 13% en el otro) tenían una o más trombofilias hereditarias.

DIABETES

La prevalencia de la diabetes en el embarazo se ha reportado entre el 2% al 4%; sin embargo, en población latina se ha reportado una prevalencia de hasta el 10%. Alrededor del 90% de las pacientes son diabéticas gestacionales, es decir, que se reconoce una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono durante el embarazo. El 10% restante son diabéticas pregestacionales tipo 1 o tipo 2 que se embarazan.

La diabetes *mellitus* es una condición heterogénea, caracterizada por hiperglicemia debido a una ausencia absoluta o relativa de insulina. En la década de los veinte, con la introducción de la insulina como terapia, la mortalidad materna cayó del 45% a menos del 2%. A su vez, la mortalidad perinatal se ha reducido a menos del 5%. La tasa de malformaciones puede reducirse del 15% al 2% si la paciente tiene una Hb glicosilada menor de 7 a las 12 semanas. La importancia del control metabólico es tal, que la glicemia en ayunas de primer trimestre ha sido uno de los primeros exámenes incluidos en el control prenatal.

Se ha demostrado el beneficio de realizar un control estricto de glicemias en pacientes con diabetes gestacional, que se caracteriza por una respuesta inadecuada a la ingesta de glucosa, en una paciente que no tenía glicemias elevadas antes del embarazo. El diagnóstico se realiza mediante una prueba de sobrecarga de glucosa de 75 g en el segundo trimestre, en ayunas, y se confirma con glicemias por sobre 140 mg/dL a las 2 horas de la ingesta. Un estudio australiano, que asignó en forma aleatoria a 1.000 pacientes a un control estricto versus a régimen habitual, mostró que la mortalidad y morbilidad severa disminuyó del 4% al 1% (Crowther, 2005). Los efectos de la diabetes materna en el RN se describen en el Capítulo 10: *Hijo de madre diabética*.

HIPERTENSIÓN Y HELLP

Los síndromes hipertensivos del embarazo (SHE) afectan entre el 7% y el 10% de las gestaciones. La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica, de causa desconocida, que afecta aproximadamente al 3% y el 5% de las mujeres embarazadas.

La hipertensión arterial durante el embarazo es una condición de riesgo materno y perinatal importante. En Chile la preeclampsia es la primera causa de muerte materna y el tratamiento de sus complicaciones permite disminuir considerablemente sus consecuencias. Entre las complicaciones más destacadas de la preeclampsia se encuentra el síndrome de HELLP, un acrónimo en inglés que se caracteriza por la presencia de hemólisis con bilirrubina indirecta elevada, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas disminuidas. En el 20% de los casos se presenta con presión arterial normal, y sus síntomas más frecuentes son la epigastralgia y vómitos. Sus mayores consecuencias son una coagulación vascular diseminada con hemorragia generalizada, o una rotura de un hematoma subcapsular hepático. Cualquiera de ellas puede provocar la muerte materna y fetal. La conducta es la interrupción del embarazo, independientemente de la edad gestacional, aunque en casos especiales se ha planteado el uso de corticoides por 48 horas para disminuir el riesgo de EMH. La interrupción del embarazo y el tratamiento de la coagulopatía de consumo con factores de coagulación y plaquetas, han sido la base de las terapias. Desde el punto de vista del control prenatal el diagnóstico precoz es lo fundamental para evitar la ocurrencia de sus consecuencias. Lo más importante es solicitar los exámenes en una paciente con síntomas compatibles con la condición. El RN hijo de madre con hipertensión inducida por el embarazo es de más bajo peso que los que tienen otras causas para la prematurez. Dado que la vía de parto es preferentemente la cesárea, también cursan con más distrés respiratorio, por lo que los corticoides prenatales son fundamentales. Pueden presentar otras alteraciones como poliglobulia, leucopenia, en particular neutropenia y trombocitopenia.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La asociación de lupus eritematoso sistémico (LES) y embarazo tiene una prevalencia de 20 a 150 por 100.000 embarazos. El LES evoluciona con reactivaciones y remisiones; por lo tanto, durante el embarazo puede ocurrir cualquiera de estas evoluciones.

En un LES activo la probabilidad de aborto y parto prematuro es mayor. El LES tiene producción de autoanticuerpos específicos que afectan al feto: anti Ro y anti La, y también se altera el bienestar fetal por deterioro de la función renal en la madre. Desde el segundo trimestre del embarazo debe vigilarse el crecimiento intrauterino, función cardíaca y signos de actividad lúpica. La interrupción del embarazo estará determinado por estos factores. Tratamientos como corticoides y plasmaféresis en la madre parece que no alteran el curso de la secuela más temida en el feto, que es la producción del bloqueo cardíaco completo debido a la destrucción del nodo AV por los autoanticuerpos maternos traspasados al feto a través de la placenta. Los RN hijos de madres con LES pueden presentar otras manifestaciones reversibles como alteraciones en la piel (*rash* sobre todo en cara y cuero cabelludo con características de ser fotosensibles), alteraciones hematológicas (anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia), hepatitis, miocarditis y compromiso pulmonar. No es infrecuente que los RN presenten cualquiera de las alteraciones descritas sin que se cuente con el antecedente de LES materno hasta ese momento.

CONCLUSIONES

La influencia de la patología prenatal en el feto y en el RN puede modificarse con criterios adecuados para definir el momento en que un embarazo debe interrumpirse, y esto,

Tabla 2-5. Condiciones pesquisables por el control prenatal, sus consecuencias y posibles tratamientos

Elementos del control prenatal	Consecuencias perinatales	Tratamiento
Historia y examen físico para el diagnóstico de patología médica y condiciones de riesgo para el embarazo actual (historia familiar de trombosis, cesáreas previas, etc.)	1. Condicionar prematurez por enfermedades que progresan durante el embarazo, requiriéndose la interrupción 2. Búsqueda de trombofilias y tratamiento anticoagulante	Dependiendo de la patología materna: insulina, anticoagulación, otros.
Historia de partos prematuros en embarazos previos	1. Muerte en casos de prematurez extrema 2. Membrana hialina 3. Displasia broncopulmonar 4. Enterocolitis necrotizante 5. Hemorragia cerebral	El uso de corticoides en pacientes con riesgo de parto prematuro dentro de los siguientes 7 días ha sido la principal terapia antenatal instaurada hasta la actualidad. Las pacientes con incompetencia cervical pudieran beneficiarse de un cerclaje electivo, o eventualmente de seguimiento por ecografía transvaginal hasta la detección de modificaciones cervicales.
Coombs indirecto (primer y tercer trimestre)	Diagnóstico de enfermedad hemolítica perinatal, a anticuerpos antiRh o irregulares. Riesgo de muerte fetal, neonatal y secuelas neurológicas.	Transfusión *in utero* en casos con hemólisis y anemia fetal y prevención de la isoinmunización con administración de vacuna a personas con examen negativo.
Urocultivo en primer trimestre	Diagnóstico precoz de bacteriuria asintomáticas, que se asocia a riesgo mayor de prematurez y pielonefritis durante el embarazo.	Tratamiento antibiótico con cefalosporinas de primera generación o nitrofurantoína.
VDRL o RPR (primer y tercer trimestre)	Pesquisa con un examen de bajo costo pero alta sensibilidad de sífilis latente, que tiene posibilidades de provocar muerte fetal, sepsis neonatal y secuelas neurológicas.	Las pacientes confirmadas con sífilis mediante un test específico podrán ser tratadas con penicilina B 2,4 millones una a tres dosis.
Cultivo perineal para Estreptococo grupo B (35 a 37 semanas)	Prevención de sepsis neonatal por Estreptococo grupo B, con riesgo de muerte neonatal y secuelas neurológicas por meningitis.	Disminución de la probabilidad de infección del feto durante el trabajo de parto con ampicilina 2 g iv y luego 1 g iv cada cuatro horas en fase activa del trabajo de parto, hasta el parto clindamicina 600 mg iv cada 8 horas en alérgicas a la penicilina.
Elisa para HIV (primer trimestre)	Diagnóstico de portación de HIV o SIDA oligosintomático, que puede conducir a una transmisión perinatal de HIV.	Triple terapia para la paciente y para evitar el paso transplacentario. La evidencia actual apoya la cesárea antes del trabajo de parto y la supresión de la lactancia.
Control de altura uterina y biometría fetal por ecografía. Técnicas de evaluación de la unidad fetoplacentaria en embarazos de riesgo (Doppler, RBNE, líquido amniótico)	Diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino y estados de hipoxia fetal intrauterina, para la prevención de complicaciones como muerte fetal y secuelas.	La interrupción del embarazo con signos de hipoxia intrauterina permitirá rescatar un neonato con posibilidades de sobrevivir.
Evaluación ecográfica de la localización placentaria	La placenta previa puede provocar una metrorragia con riesgo de muerte fetal y muerte materna.	Cesárea antes del trabajo de parto de término, o durante un trabajo de parto inicial de pretérmino. Requerimiento de factores de coagulación, por lo que se debe disponer de una UCI y banco de sangre al parto.
Suplementación de ácido fólico periconcepcional	Los defectos del tubo neural (anencefalia, encefalocele, espina bífida) se pueden reducir en el 50% con la suplementación.	En pacientes sin factores de riesgo: 0.4 mg/día desde aproximadamente un mes antes del embarazo hasta las 8 semanas de gestación; 5 mg/día en pacientes con antecedentes de presentar defectos del tubo neural, o en tratamiento con medicamentos que aumentan el riesgo.
Glicemia de ayunas en primer trimestre	Detección de diabetes pregestacional	Régimen diabético e insulina en casos en que el control metabólico no sea adecuado
Glicemia poscarga de 75 g de hidratos de carbono	La diabetes gestacional no diagnosticada está asociada a recién nacidos grandes para la edad gestacional, con sus consecuencias al parto	Régimen diabético durante todo el embarazo, y evaluación del crecimiento fetal para evitar un parto vaginal en pacientes con macrosomía

a su vez, se relaciona con la capacidad que tengamos para evaluar correctamente el bienestar fetal.

La monitorización de la unidad fetoplacentaria comprende el conjunto de acciones y procedimientos diagnósticos destinados a la evaluación del intercambio gaseoso fetal con fines de preservar el bienestar fetal. Desde un punto de vista general, estas acciones incluyen el registro materno de movimientos fetales (RMMF), el registro basal no estresante (RBNE), el test de tolerancia a las contracciones (TTC), el perfil biofísico fetal (PBF), la velocimetría Doppler, la oximetría, y también otros procedimientos invasivos, como amniocentesis, cordocentesis o pH de cuero cabelludo fetal.

Durante el trabajo de parto se utiliza en la mayoría de las maternidades del mundo la monitorización electrónica continua de la frecuencia cardíaca fetal como instrumento para el diagnóstico de sufrimiento fetal agudo. Esta técnica fue definida en el momento de su introducción al uso clínico como una prueba de pesquisa de asfixia fetal, con el fin de permitir la intervención obstétrica adecuada y evitar el daño cerebral fetal secundario a la asfixia.

De acuerdo a la evidencia actualmente disponible, la velocimetría Doppler aparece como el único método de evaluación del bienestar fetal cuyo uso está avalado por estudios randomizados que demuestran, por separado y como producto de su metaanálisis, una reducción de la mortalidad perinatal y fetal tardía. Su gran utilidad ha sido poder evaluar el estado de la resistencia al flujo del territorio placentario. De esta forma, se ha podido separar mejor aquellos embarazos que pueden continuar de aquellos que requieren su interrupción.

Las patologías del embarazo que pueden tener consecuencias en el RN son, en el fondo, todo el interés de la obstetricia en general, y de la subespecialidad denominada hoy medicina materno-fetal en particular. El objetivo del capítulo fue mencionar distintas patologías que pueden producir alteraciones en los fetos y RN. Algunas destacan por su forma particular de tratamiento, otras por su prevención. Sin duda, el progreso de la ciencia permitirá mejorar las terapias para distintas patologías, y la consecuente necesidad de aumentar los medios de pesquisa. Los especialistas en medicina materno-fetal deberán promover estas necesidades, con el fin de mejorar el pronóstico de los RN afectados.

En la Tabla 2-5 se resumen algunas de las condiciones prenatales, sus potenciales efectos y eventuales terapias.

BIBLIOGRAFÍA

Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. BMJ 1995; 311:171-74.

Barker DJ. Hales CN. Fall Ch. Osmond C. Phipps K. Clark PM. Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (Syndrome X): Relation to reduced fetal growth. Diabetología 1993; 36:62-67.

Bates SM. Greer IA. Middeldorp S. Veenstra DL. Prabulos AM. Vandvik PO. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9° ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e691S-736S.

Brownfoot FC. Gagliardi DI. Bain E. Middleton P. Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8.

Bujold E. Roberge S. Lacasse Y. Bureau M. Audibert F. Marcoux S. Forest JC. Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstetrics Gynecology 2010; 116:402-14

Chung CS. Myrianthopoulos NC. Congenital anomalies: Mortality and morbidity burden and classification. Am J Med Genet 1987; 27:505-23.

Crowther C. Hiller J. Moss J. McPhee A. Jeffries W. Robinson J. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. NEJM 2005; 352:2477-86.

Crowther, L.W. Doyle, R.R. Haslam, J.E. Hiller, J.E. Harding, J.S. Robinson. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. N Engl J Med 2007; 357:1179-89.

Dalziel, Stuart R *et al.* Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2005; 365 9474:1856-62.

Dalziel SR. Lim VK. Lambert A. McCarthy D. Parag V *et al.* Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. BMJ 2005; 331:665.

Figueras F., Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther 2014; 36:86-98.

Guinn DA. Atkinson MW. Sullivan L *et al.* Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. JAMA 2001; 286:1581-87.

Garite TJ. Rumney PJ. Briggs GG. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. AJOG 1992; 166:646-51.

Gerhardt A. Scharf RE. Beckmann MW *et al.* Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000; 342:374.

Godfrey KM. Barker DJP. Robinson S. Osmond C. Maternal birth weight and diet in pregnancy in relation to the infant's thinness at birth. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:663-67.

Gray P. O'Callaghan M. Mohay H. Burns Y. King Y. Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1998; 79:F88-F93.

Harrison MR. Filly RA. Golbus MS *et al.* Fetal treatment 1982. Landmark consensus statement by fetal surgeons at the Kroc Foundation Symposium providing the first patient selection guidelines for fetal hydrocephalus and other congenital anomalies. N Engl J Med 1982; 307:1651-52.

Kenneson A. Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2007; 17:253.

Kwon J. Kwon H. Kim Y. Park Y. Abnormal Doppler velocimetry is related to adverse perinatal outcome for borderline amniotic fluid index during third trimester. J Obstet Gynaecol Res 2006; 32:545-49.

Liggins GC. Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50(4):515-25.

Liu L. Oza S. Hogan D *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. Lancet 2015; 385:430-40.

MacArthur G. Howie RN. de Zoete J. Elkins J. School progress and cognitive development of 6-year- old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. Pediatrics 1982; 70:99-105.

Martin JA. Hamilton BE. Ventura SJ *et al.* Births: final data for 2011. Natl Vital Stat Rep 2013; 62:1.

Milunsky A. Genetic disorders and the fetus: Diagnosis, prevention and treatment. 2ª ed. New York: Plenum Press, 1986; 1-895.

Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohl-sson A, Kelly EN *et al*: MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372(9656):2143-51

Nazer J, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del periodo 1995-2008. Rev Med Chile 2011; 139:72-78.

Parra M *et al*. Espectro clínico de la preeclampsia: Estudio comparativo de sus diversos grados de severidad. Rev Chil Obstet Ginecol. 2007; 72:169-75.

Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006

Romero R, Pilu G, Jeanty P *et al*. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1988; 1-466.

Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, Gomi H. Strategies of testing for syphilis during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;10:CD010385.

Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN 2010; 5:2060-68.

Thiébaut R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis, a meta-analysis of individual patients' data SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Lancet 2007; 369(9556):115.

Vallee M, Mayo W, Maccari S, Le Moal M, Simon H. Long term effects of prenatal stress and handling on metabolic parameters: Relationship to corticosterone secretion response. Brain Res 1996; 712:287-92.

Waffarn EP, Davis Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: Experimental findings and clinical considerations. Am J Obstet Gynecol 2012; 207:446-54.

Wapner RJ, Sorokin Y, Melé L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY *et al*. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. N Engl J Med 2007; 357:1190-98.

Wegman ME. Anual summary of vital statistics. Pediatrics 1989; 86:835-47.

Wenstrom K, Stephen R. Fetal surgery: principles, indications, and evidence. Obstetrics & Gynecology 2014; 124(4):817-35.

Wilkinson D, Thiele P, Watkins A, De Crespigny L. Fatally flawed? A review and ethical analysis of lethal congenital malformations. BJOG 2012; 119:1302-08.

Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 2003; 16:243.

capítulo

3

CRECIMIENTO FETAL Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

P. Mena N. • R. Uauy D.

CRECIMIENTO FETAL

El crecimiento fetal normal es conducido por la crítica regulación de la proliferación, organización y diferenciación celular del embrión e involucra el crecimiento maduracional de los diferentes sistemas. Este proceso depende de la carga genética del embrión, la unidad feto-placentaria-materna, del adecuado aporte de oxígeno y nutrientes al feto en desarrollo y el medio hormonal materno y fetal.

El peso de nacimiento (PN) es un indicador importante para la salud fetal y neonatal, por ser un buen predictor de riesgo de morbilidad y mortalidad. El concepto de bajo peso de nacimiento, peso menor de 2.500 g (BPN), ha constituido un buen marcador de riesgo de población a nivel internacional. La clasificación por peso ha establecido el grupo de muy bajo peso de nacimiento para el menor de 1.500 g (MBPN) y el extremo bajo peso de nacimiento para el menor de 1.000 g (EBPN). Por otro lado, se considera macrosómico al RN con peso igual o mayor de 4.000 g al nacer (Tabla 3-1).

La evaluación según el PN permite describir a grandes rasgos el riesgo de una población.

En Chile, alrededor del 6% de los niños al nacer es de BPN, con el 1% de MBPN y el 0,4% de EBPN. Tasas de BPN y de MBPN sobre el 15% y el 2%, respectivamente, indican una población expuesta a un alto riesgo de mortalidad y morbilidad fetal y de lactante, y efectos a largo plazo en el crecimiento y el rendimiento infantiles, y se presentan en países de bajo nivel de desarrollo socioeconómico.

Tabla 3-1. Clasificación por peso de nacimiento

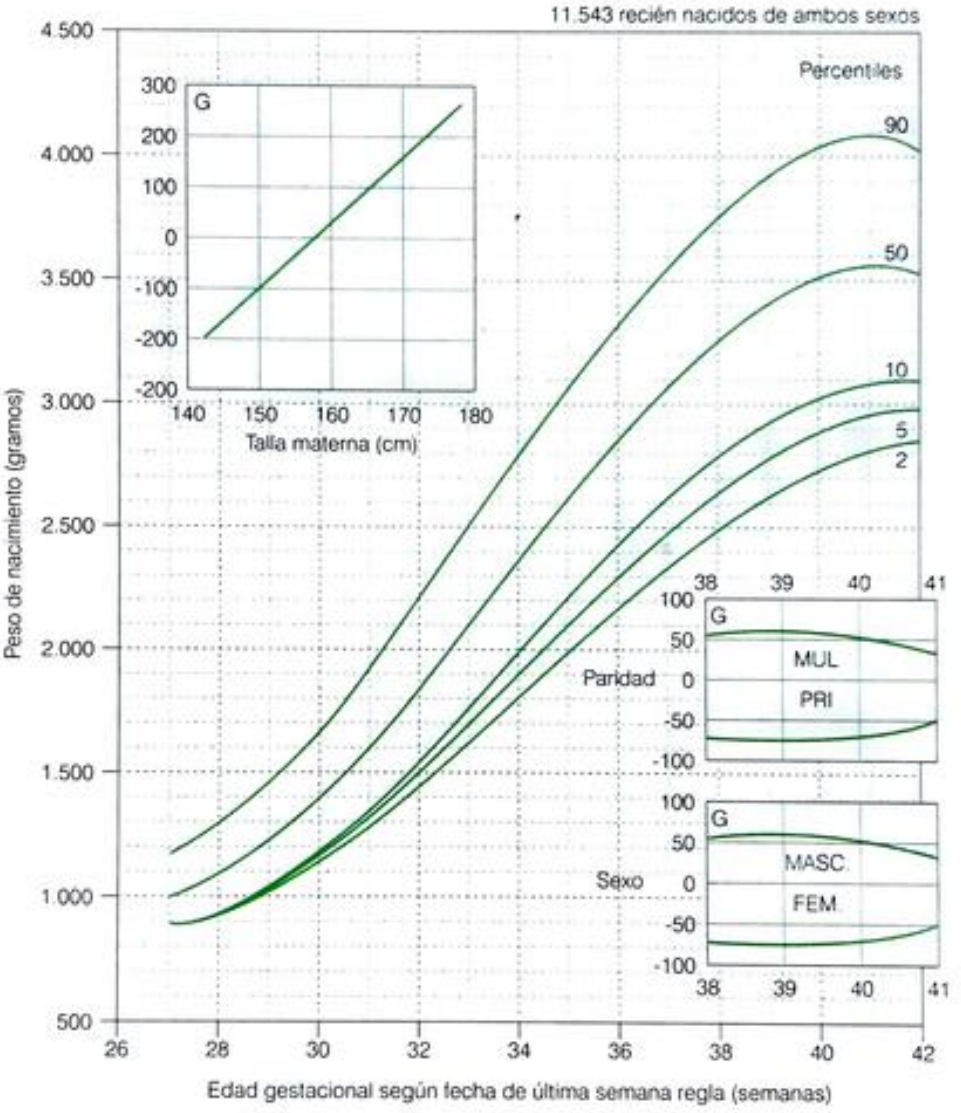
Peso	Clasificación
≥ 4.000	Macrosómico
3.000 a 3.999	Normal
2.500 a 2.999	Peso insuficiente
< 2.500	Bajo peso de nacimiento
< 1.500	Muy bajo peso
< 1.000	Extremo bajo peso

Según la edad gestacional (EG), los RN pueden clasificarse en: pretérminos, menores de 37 semanas; término, los con 37 a 41 semanas; y postérmino, los de 42 o más semanas de gestación. Los pretérminos se han clasificado como tardíos (34 a 36 semanas), moderados (32 a 34 semanas), muy prematuros (28 a 32), y extremos (menores de 28 semanas).

La combinación de peso para la EG ha originado las curvas de crecimiento intrauterino, construidas según la edad de duración del embarazo, en semanas de amenorrea, generalmente confirmado con una ecografía precoz, y la antropometría al nacer. Una curva de referencia para análisis de riesgo excluye los RN con malformaciones y el embarazo con patología que compromete el crecimiento fetal, en especial el síndrome hipertensivo, diabetes, insuficiencia cardíaca o respiratoria, malnutrición materna, tabaquismo y embarazo múltiple. Una curva así formada muestra una forma sigmoidea, con un crecimiento rápido, casi rectilíneo entre las 28 y 35 semanas de gestación, y más aplanadas en ambos extremos. Los RN antes del término son algo más pequeños que los fetos de la misma edad que permanecen *in utero*, al evaluarse por estudios ecográficos, por lo cual el análisis de la curva crecimiento debe considerar que la prematurez no es una condición normal. Los factores que deterioran el crecimiento fetal también aumentan el riesgo de nacimiento de pretérmino. En el extremo de la EG muchas curvas no han considerado al menor de 500 g como nacido vivo y, por lo tanto, la curva se aplana en los percentiles bajos. En el otro extremo se observa que los niños que nacen después de las 40 a 41 semanas no han presentado un óptimo crecimiento y eso se refleja en el aplanamiento de la curva. El peso y estatura materna, la paridad y el grupo étnico influyen significativamente en el crecimiento fetal en el tercer trimestre. Ajustar la estimación de peso por estas variables, incluyendo el género, permite una mejor categorización de riesgo.

Curvas realizadas con grandes poblaciones y sin exclusión, a partir de estadísticas demográficas nacionales, muestran mayor variabilidad de los datos con percentiles extremos más

Figura 3-1. Curva de crecimiento intrauterino en recién nacidos chilenos. Crecimiento intrauterino en 11.543 recién nacidos vivos, expresado en percentiles 2, 5, 10, 50 y 90 de peso de nacimiento según la edad gestacional desde las 27 a las 41 semanas de EG. Ajuste polinomial de tercer orden. En recuadros: factor de corrección del percentil según talla y paridad materna y según sexo fetal (reproducido con autorización y modificaciones de: Juez *et al.* Rev Chil Pediatr 1989; 60(4):198-202). Reproducción autorizada de la Gráfica de Evaluación Neonatal del Ministerio de Salud de la República de Chile. Uso de la Figura 3-1. El peso de nacimiento del RN se ubica en la curva de PN EG. Si tiene 38 semanas de EG o más, se desplaza hacia arriba cuando la madre es primigesta o de baja estatura o si el RN es mujer, en los gramos que indica el factor de corrección de percentil en los recuadros; se desplaza hacia abajo si la madre es multípara, de alta estatura o si el RN es hombre. Los factores de corrección en recuadros corresponden a percentiles, que están más altos en la multípara, en la mujer alta y en el feto masculino, por eso el PN se desplaza en sentido contrario al desplazamiento del percentil.



amplios, pero medianas similares, si es que la composición de raza y la altura sobre el nivel del mar son similares. El uso de estas curvas es muy adecuado para estudios poblacionales, pero subestima el riesgo clínico del caso individual.

El embarazo múltiple se comporta en forma similar al feto único en el crecimiento intrauterino, hasta las 29 semanas en los trillizos y las 32 semanas en los mellizos, posteriormente su crecimiento se compromete. La evaluación del crecimiento fetal en los embarazos múltiples utiliza como referencia la curva de crecimiento del embarazo único.

La curva de crecimiento para EG permite definir como RN de crecimiento adecuado para la EG (AEG) aquellos con peso entre el percentil 10 y 90, como pequeños (PEG) los con peso menor al percentil 10 y grandes (GEG) los con peso mayor al percentil 90.

La clasificación como PEG o GEG tiene repercusiones en el diagnóstico, el pronóstico, la vigilancia y el tratamiento de los RN, ya que caracteriza al RN en una situación de riesgo.

Se han usado diversos índices de proporcionalidad para la evaluación de los parámetros antropométricos, lo que es mayormente útil para los extremos de crecimiento, es decir, los PEG y los GEG. El más usado es el índice ponderal de Rohrer (100 x peso g/talla^3 cm). Los niños GEG, de término, con un índice ponderal alto, sobre 3,1 si son de término, tienen más riesgo neonatal de presentar hipoglicemia, poliglobulia o traumatismo del parto. Los PEG de término, con índice bajo 2,5, tienen más riesgo de morbimortalidad neonatal.

La Figura 3-1 muestra los percentiles 3, 10, 50, 90 e índice ponderal de acuerdo a curvas de peso, talla y circunferencia craneana recomendadas en Chile por la rama de Neonatología (Alarcón-Pittaluga). Estas curvas no consideran diferencias por género, paridad y talla materna que pueden establecer clasificaciones diferentes en el RN de término. La Figura 3-2 grafica las curvas de crecimiento intrauterino desarrolladas y empleadas en la Universidad Católica (Juez y cols.) en que en el análisis individual debe corregirse según sexo, paridad y talla materna (Figura 3-3).

La aparición internacional de las curvas Intergrowth probablemente homogenice el uso de curvas de referencias a nivel mundial (ver https://intergrowth21.tghn.org/) (ver Capítulo 80: *Valores normales en neonatología*).

Figura 3-2. Curva de crecimiento intrauterino. (Datos combinados Hospital Sótero del Río y Universidad Católica). Fuente: Pittaluga E *et al* Rev Chil Pediatr. 2002

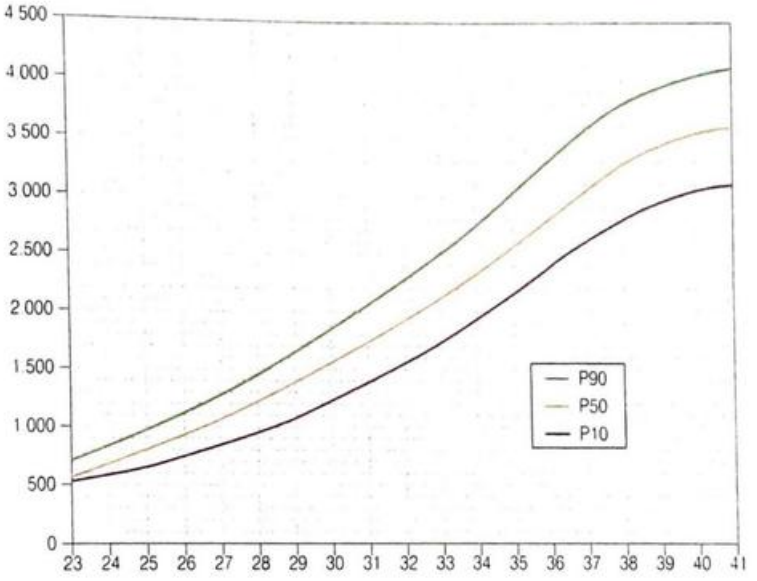
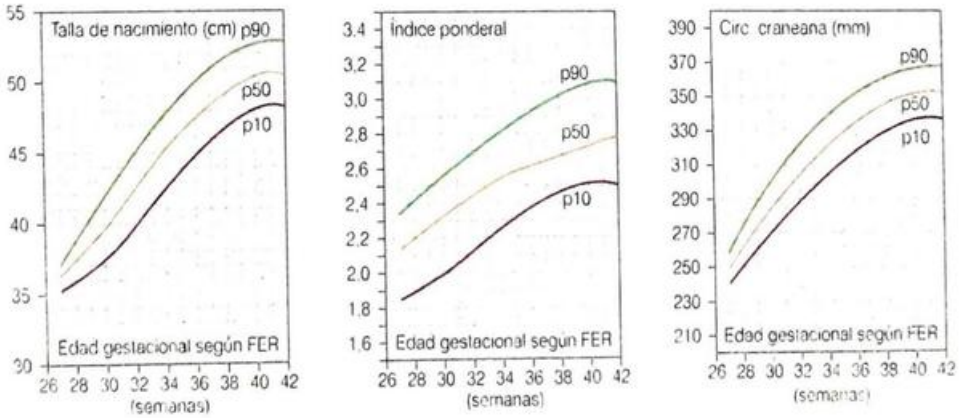


Figura 3-3. Crecimiento intrauterino en recién nacidos vivos. Expresado en percentiles 10, 50 y 90 de talla, circunferencia craneana e índice ponderal según edad gestacional desde las 27 a las 41 semanas de EG (reproducción autorizada y modificada de: Juez *et al* Rev Chil Pediatr 1993; 64(4) 237-240).



RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es definida conceptualmente como la falla en alcanzar el potencial de crecimiento genéticamente determinado durante el período intrauterino. Desde un punto de vista epidemiológico, se ha definido el crecimiento fetal como pequeño si se encuentra bajo el percentil 10. En la actividad clínica, RCIU y PEG se usan frecuentemente como sinónimos, pero no todos los niños clasificados como PEG tienen RCIU y no todos las RCIU son PEG (ver Capítulo 2: *Influencia de la patología prenatal en el feto y en el recién nacido*).

Incidencia

Entre el 3% y el 10% de los embarazos tienen RCIU. El 20% de los mortinatos son PEG. En los países en desarrollo, más de un tercio de los menores de 2.500 g son niños de término con RCIU. La morbilidad y mortalidad es mayor en el PEG que en el AEG a toda edad EG.

Fisiopatología

Los factores de riesgo asociados con BPN son numerosos. Demográficamente se describen: raza, bajo nivel socioeconómico, bajo nivel educacional, tabaquismo, corta edad intergenésica, antecedentes familiares de bajo peso, baja talla materna, altura sobre el nivel del mar y embarazo múltiple. Las causas de RCIU pueden agruparse en causas de origen placentario, materno y fetal (Tabla 3-2).

Tabla 3-2. Causas de RCIU

Factores maternos
Hipertensión
Cardiopatías
Tabaquismo, alcoholismo, abuso de drogas
Anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías
Neuropatías
Colagenosis vasculares
Diabetes (D, E, F y R)
Anomalías uterinas
Vasculopatías
Anticuerpos antifosfolípidos
Desnutrición
Factores placentarios
Vellositis
Infartos múltiples
Desprendimiento placentario
Inserción anormal
Mosaicismo cromosómico
Gestación múltiple
Factores fetales
Cromosomopatías
Enfermedades metabólicas
Síndromes genéticos
Infecciones congénitas

Varios hallazgos histopatológicos se encuentran frecuentemente en placentas de embarazos con restricción del crecimiento fetal: infarto de vellosidad, cambios vasculares maternos, alteraciones morfológicas de vellosidades. El 25% de las placentas de RN con RCIU no tienen alteraciones morfológicas. En preeclampsia precoz con RCIU y velocimetría de Doppler alterada se observan alteraciones del lecho placentario y lesiones de parénquima. La preeclampsia con RCIU de presentación tardía tiene menos lesiones histopatológicas. Los trastornos placentarios asociados con menor PN son: vellositis, necrosis isquémica, vellosidad avascular, infartos múltiples, desprendimiento placentario, inserción anormal, mosaicismo cromosómico con trisomía 16, 20 o 9 en tejido placentario.

La enfermedad vascular materna con hipertensión determina el 25% al 30% de los casos de RCIU. La presión sistólica materna se ha reportado inversamente proporcional al PN. Los desórdenes de trombofilia y el síndrome antifosfolípidos también se han asociado con RCIU. Toda patología materna que produzca insuficiente aporte de oxígeno, como la insuficiencia cardíaca o respiratoria, o que determine alteración del estado nutricional materno, también se asocia con RCIU.

Las causas fetales de RCIU incluyen afecciones genéticas, en las que se destaca el 7% al 20% por cromosomopatías, 13, 18 o 21, y una amplia serie de síndromes clínicos y enfermedades metabólicas. La detección precoz de RCIU, polihidroamnios, malformaciones asociadas y las alteraciones del Doppler son elementos sugerentes de cromosomopatía. También se consideran fetales las infecciones intrauterinas: toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, sífilis, parvovirus, malaria, varicela y Chagas, que pueden reducir el período de hiperplasia celular, además del compromiso placentario derivado de la infección. Rubéola, citomegalovirus y malaria son las infecciones que más frecuentemente determinan RCIU.

El tabaquismo materno aumenta 3,5 veces el riesgo de un RN PEG. El abuso de drogas (cocaína, heroína y alcohol) se asocia con RCIU. Las drogas antineoplásicas, anticoagulantes, el propanolol y la fenitoína producen RCIU.

La disfunción uteroplacentaria resulta en restricción de aporte de nutrientes: oxígeno, glucosa, lactato y aminoácidos. Así, evaluaciones realizadas por cordocentesis muestran: hipoxemia, hipoglicemia, reducción de aminoácidos ramificados, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, colesterol, aumento del lactato sin cambios en el pH, aumento de triglicéridos y CO_2. A nivel endocrino, reducción de insulina, IFG-I y II, tiroxina, niveles de 1,25, dihidroxi vitamina D, osteocalcina, aumento en glucagón, factor liberador de corticotropina, hormona adrenocorticotropica, cortisol, adrenalina y noradrenalina; a nivel vascular las catecolaminas producen vasoconstricción, probablemente por estimulación alfa-adrenérgica, disminuyendo el flujo sanguíneo a pulmón, intestino, riñones, piel y músculo.

El aumento de la eritropoyesis puede mejorar el transporte de O_2 al aumentar la masa de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina. La demanda de otros nutrientes puede ser difícil de compensar. Los depósitos de glucógeno pueden inicialmente proveer glucosa. La neoglucogénesis desde aminoácidos

por catabolismo endógeno sirve como fuente alternativa de energía. La producción de lactato por el metabolismo anaerobio aumenta. Lactato y cetonas se utilizan en la hipoglicemia prolongada. En esa situación, el 80% del lactato es utilizado por el músculo cardíaco. Concomitantemente, el aumento del calibre de los vasos optimiza la perfusión de los órganos vitales. La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, el tono y los movimientos ayudan a conservar energía.

Evaluación fetal de la RCIU

En la evaluación de crecimiento fetal es fundamental una óptima evaluación de la EG, dada por la duración de la amenorrea. La ecografía precoz, antes de las 13 semanas, permite apoyar o reevaluar la EG dada por la fecha de la última menstruación. La evaluación ecográfica permite detectar algunas anomalías y evaluar el crecimiento fetal con diferentes fórmulas y mediciones corporales como el diámetro biparietal, la circunferencia craneana y abdominal, la longitud del fémur u otros huesos largos. El peso fetal estimado comparado con una curva de crecimiento intrauterino en varios controles permite plantear el diagnóstico de crecimiento anormal por RCIU.

La RCIU puede ser precoz o tardía y representa dos tipos de disfunción placentaria. La precoz se asocia con reducción de la perfusión placentaria por disminución del área vascular de la vellosidad que produce aumento de la resistencia de la arteria umbilical. Se observa en el segundo trimestre con peso fetal bajo el p10 y alteración del flujo de arteria umbilical. El estudio Doppler de las arterias uterinas con aumento de la resistencia por falta de invasión trofoblástica de las arterias espirales se asocia con RCIU y disminuye hasta estar ausente o reverso cuando se eleva la resistencia placentaria. La elevación del índice de resistencia del Doppler de la arteria umbilical o la persistencia de una melladura más allá del segundo trimestre es una evidencia de alteraciones de la invasión trofoblástica, infartos del lecho placentario y aumento de la apoptosis. Disminución, ausencia o flujo reverso en diástole indica progresivo compromiso de la resistencia vascular por pérdida de los vasos vellosos terciarios. El riesgo de hipoxemia es proporcional a la alteración. Paralelamente, el gasto cardíaco se redistribuye hacia la circulación cardíaca y cerebral, demostrable por el flujo reverso en diástole en el istmo aórtico. El aumento de la perfusión cerebral puede ser evaluado por la dilatación de la arteria cerebral media. El aumento de la perfusión del miocardio es demostrado por la evaluación del flujo coronario. La perfusión de las glándulas suprarrenales, bazo e hígado está aumentada y, en pulmones, intestino y riñón, está disminuida. Los cambios en el sistema venoso están determinados por la complacencia, contractilidad y poscarga. Una disminución en la onda "a" resulta en aumento de los índices venosos y sugiere una alteración del manejo de la precarga. Evidencia en la alteración de la precarga ha sido documentada en las venas precordiales, *ductus* venoso, cava inferior y superior, hepáticas y venas de la cabeza y cuello. Si falla la adaptación de la precarga pueden observarse pulsaciones venosas como reflejo del aumento de la presión venosa central. En el estado final la dilatación cardíaca, con insuficiencia tricuspídea, puede observarse antes de la muerte fetal.

La RCIU tardía se produce en el tercer trimestre, es más frecuente y asociada con un amplio rango de alteraciones placentarias con interferencia con el intercambio de gases y nutrientes, pero con menor efecto en la resistencia vascular. El feto puede reaccionar con vasodilatación de la cerebral media en respuesta a la hipoxia.

Una estimación de peso disminuida con un Doppler normal, generalmente corresponde a un PEG constitucional, intrínsecamente normal.

Cambios en perfil biofísico. El test de registro de latidos cardiofetales no estresante y el perfil biofísico son usados en la evaluación del bienestar fetal en embarazos con RCIU. El test no estresante mide los movimientos fetales y la aceleración de la frecuencia cardíaca que lleva concomitantemente. Un test estresante reactivo refleja oxigenación normal y excluye hipoxemia o acidemia.

En el feto con RCIU con hipoxemia crónica se retrasan las conductas y movimientos con ciclo circadiano y respuestas cíclicas. En RCIU con hipoxia crónica disminuye la respuesta al estímulo o espontánea, lo que es especialmente evidente después de las 28 a 32 semanas de EG. La frecuencia cardíaca basal elevada y una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca puede observarse, con disminución del líquido amniótico, la respiración fetal, los movimientos y el tono. El perfil biofísico es un puntaje determinado por el tono fetal, los movimientos respiratorios, los movimientos corporales, el volumen de líquido amniótico y el análisis de la frecuencia cardíaca y su variabilidad.

El perfil biofísico muestra una correlación confiable y reproducible con el pH fetal, independientemente de la patología de base y la EG. La combinación de la biometría con la evaluación Doppler de la arteria umbilical y cerebral media provee la mejor herramienta para identificar el feto con RCIU y riesgo de evolución desfavorable, evitando el aumento de la mortalidad perinatal.

Evaluación neonatal

La RCIU en el período posnatal se confunde con la clasificación de PEG, aunque no es idéntico: operacionalmente los datos de morbilidad y mortalidad se analizan en relación con la clasificación de peso para EG. Ser PEG es el factor aislado más frecuentemente asociado a muerte fetal y neonatal, y contribuye en forma importante a la morbilidad neonatal. La mortalidad está asociada principalmente a malformaciones y asfixia. Estudios realizados con embarazos gemelares muestran que el pronóstico de morbimortalidad es, en general, peor para el gemelo con menor peso al nacer, con RCIU.

La información prenatal de un embarazo con RCIU debe alertar al equipo de neonatología respecto del mayor riesgo de morbilidad del RN. Debe asegurarse una adecuada reanimación y posteriormente evaluar en forma rigurosa la presencia de malformaciones, de elementos clínicos de infección intrauterina y de complicaciones relacionadas (Tabla 3-2).

Tabla 3-3. Complicaciones en el RN asociadas con RCIU

Mortinato
Anomalías congénitas
Depresión perinatal
Aspiración meconial
Hemorragia pulmonar
Hipertensión pulmonar persistente
Hipotermia
Hipoglicemia
Hipocalcemia
Hiponatremia
Policitemia
Trombocitopenia
Leucopenia
Enterocolitis necrotizante

Tabla 3-4. Consecuencias a largo plazo del RCIU

Restricción de crecimiento de talla
Déficit de atención
Trastornos del aprendizaje
Enfermedades crónicas del adulto:
– Obesidad
– Hipertensión arterial
– Hipercolesterolemia
– Enfermedad cardiovascular
– Diabetes

Si la causa de la RCIU no es clara, el examen anatomopatológico de la placenta puede entregar información sobre la etiología.

Tradicionalmente, se ha distinguido RCIU simétricos o proporcionados y asimétricos o desproporcionados, según el grado de compromiso antropométrico. Las RCIU simétricas, que tienen peso, talla y circunferencia craneana bajo el p10 representan alrededor del 20% al 30% de los PEG. Las anomalías congénitas, genéticas, cromosómicas, las infecciones intrauterinas, la exposición a teratógenos y el abuso de drogas son causas más frecuentes de esta RCIU. Se ha descrito que este grupo presenta menor morbilidad neonatal, pero peor pronóstico de crecimiento y desarrollo a largo plazo, los asimétricos tendrían mayor morbilidad neonatal con mejor pronóstico a largo plazo. Pero la clasificación no es un buen predictor de riesgo individual. Se ha discutido la importancia de esta distinción, que inicialmente pareció separar dos tipos de RCIU con diferente etiología y pronóstico. La proporcionalidad entre los niños con RCIU resulta confundida por la gravedad de la restricción del crecimiento.

Cuando se comparan los riesgos neonatales y a largo plazo del RCIU, deben observarse muy bien las características del grupo control que se ha utilizado. El grupo control puede ser de peso similar, pero con EG significativamente menor, o con EG similar, pero peso menor. Las conclusiones de ambas comparaciones son muy diferentes.

Generalmente, no están indicadas las pruebas serológicas para detectar infecciones congénitas en un PEG, a menos que la historia, el examen clínico o placentario sean sugerentes de infección, incluyendo examen oftalmológico en la evaluación clínica del RN.

Evolución neonatal de la RCIU precoz: menores de 30 a 32 semanas

Hipoglicemia. El riesgo de hipoglicemia en las primeras dos horas de vida es muy alto por lo que la infusión de glucosa intravenosa precoz es habitual.

Hiperglicemia. El prematuro PEG de MBPN tiene bajos niveles de insulina y altas concentraciones de hormonas de contrarregulación, como epinefrina, glucagón y cortisol, por lo que puede presentar hiperglicemia. La sensibilidad a la insulina está conservada, produciéndose rápida reducción de la glicemia al administrar insulina (Capítulo 19: *Hipoglicemia-Hiperglicemia*).

Alteraciones hematológicas. El PEG de muy bajo peso, hijo de madre hipertensa, con frecuencia presenta anemia, leucopenia con neutropenia y trombocitopenia en los primeros días de vida. Estas alteraciones son mayores a mayor alteración placentaria evaluada por el estudio de Doppler fetal. La anemia está relacionada con las alteraciones vasculares placentarias, hay eritroblastosis, pero también destrucción y atrapamiento globular por la vasculopatía placentaria.

Alteraciones respiratorias. El PEG de MBPN, menor de 30 semanas, incluso bajo el percentil 25, tiene más riesgo de presentar dificultad respiratoria, soporte respiratorio, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar, enterocolitis, retinopatía del prematuro, hemorragia intracraneana y sepsis que el AEG de igual EG. El efecto de los corticoides prenatales parece no tener los mismos beneficios que en los AEG, dependiendo de la duración de la hipoxia con hipercortisolismo, y podría producir resultados neurológicos adversos, lo que es un tema en investigación.

En el PEG con Doppler alterado hay compromiso de la función miocárdica, especialmente la función diastólica, con clínica de hemorragia pulmonar o de *shock* de difícil manejo.

RN menores de 26 semanas en el menor cuartil de crecimiento tienen dificultades en el crecimiento lineal y de CC a las 36 semanas, pese a recuperar bien peso, por lo que se deben hacer esfuerzos de un óptimo aporte nutricional. Estos niños requieren un aporte proteico y de minerales mayor en el período de crecimiento recuperacional.

El compromiso del desarrollo mental es mayor en estos pretérminos con RCIU y alteración del Doppler umbilical.

Complicaciones clínicas en prematuro moderado, tardío y término con RCIU

Regulación térmica. Comparado con el niño AEG, el PEG tiene un rango más estrecho de ambiente térmico neutral. Al nacer pierde rápidamente calor por una mayor superficie corporal y por la disminución de la grasa subcutánea, por lo que tiende a enfriarse más fácilmente. La hipoxia y la hipoglicemia pueden impedir el aumento de actividad y la

respuesta de catecolaminas, acentuando la hipotermia. Por otro lado, en un ambiente abrigado es fácil que presente hipertermia derivado de la mayor proporción de masa corporal metabólicamente activa que presenta.

Asfixia. La hipoxia perinatal es frecuente en el PEG, en especial si tiene severa RCIU. El feto crónicamente hipóxico es expuesto a una aguda disminución del flujo sanguíneo durante la contracción uterina, con hipoxia fetal, acidosis y depresión neurológica al nacer. El resultado puede ser una asfixia con encefalopatía hipóxico-isquémica, insuficiencia cardíaca isquémica, depleción de glucógeno con hipoglicemia, aspiración de meconio, hipertensión pulmonar persistente, compromiso gastrointestinal y hepático, necrosis renal tubular e insuficiencia renal. La incidencia de Apgar bajo a los 5 minutos y pH de arteria umbilical bajo 7,0 es el doble en RN con RCIU (Capítulo 12: *Asfixia perinatal*).

Poliglobulia. La hipoxia intrauterina produce aumento de la eritropoyetina, con aumento de la producción de glóbulos rojos y un hematocrito generalmente mayor del 60%. Con valores mayores del 65% puede producirse hiperviscosidad que contribuye a la presentación de hipoglicemia, ECN e insuficiencia cardíaca.

Hipoglicemia. Es frecuente en el PEG y aumenta con la severidad de la RCIU, en especial con un índice ponderal bajo, PEG asimétrico. Se produce por disminución de depósito de glicógeno hepático y muscular y de ácidos grasos del tejido adiposo. El déficit de hormonas de contrarregulación y un diferente umbral para la inhibición de liberación de insulina también contribuye a la hipoglicemiá de transición. La glicemia debe ser controlada en forma seriada los primeros días de vida y debe ser mantenida sobre 45 mg/dL En caso de muy severo RCIU la hipoglicemia puede prolongarse hasta que se produzca un buen depósito de glucógeno y la capacidad de movilizarlo.

Trombocitopenia. El ser PEG se ha asociado con mayor riesgo de trombocitopenia, generalmente moderada y autolimitada, aun excluyendo causas secundarias como infecciones, bacterianas o virales, asfixia, enterocolitis y otras. Se observa una menor producción que está inversamente asociada con la presencia de glóbulos rojos nucleados.

En el RNT con RCIU se han descrito alteraciones inmunológicas, especialmente en la función de linfocitos T, que se prolongan por el primer año de vida.

Enterocolitis necrotizante. El niño con RCIU tiene más riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN) por disminución del flujo mesentérico en el período fetal y la presentación de asfixia y poliglobulia en el período neonatal, todo lo cual determina hipoperfusión intestinal. Por este riesgo se recomienda diferir el inicio de alimentación al menos después de las 48 horas de vida, y realizarlo en forma lenta y cautelosa. El riesgo es mayor si es prematuro.

En la mayoría de los casos con RCIU, hay descarga de cortisol y se produce maduración enzimática, por lo cual se observa menor riesgo de membrana hialina por mayor síntesis de surfactante, menor riesgo de hiperbilirrubinemia, por mayor glucoronil transferasa y menor riesgo de apneas primarias por prematurez

MANEJO DEL RN CON RCIU: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO PERINATAL

Durante el embarazo, un adecuado control permite sospechar un RCIU, por la presencia de factores de riesgo, un crecimiento insuficiente de la altura uterina o por un seguimiento ecográfico. El manejo prenatal requiere investigar las posibles causas y realizar un acucioso seguimiento del crecimiento y el bienestar fetal, y una óptima decisión de la vía y el momento adecuado del parto. El trabajo de parto es una situación de alto riesgo debido a la falta de reserva, el oligoamnios y la situación de hipoxia y acidosis con la que se encuentran, por ló que es frecuente la depresión cardiorrespiratoria y el riesgo de aspiración de líquido amniótico con meconio, que requiere una óptima atención del equipo neonatal (Capítulo 13: *Reanimación neonatal*).

Una vez que nace, la evaluación del peso para la EG y la relación del peso para la talla permiten evaluar la RCIU. Un adecuado examen físico puede orientar a patologías fetales como malformaciones, síndromes genéticos, infecciones intrauterinas, o plantear un crecimiento disminuido de tipo constitucional.

La magnitud del RCIU se relaciona con el riesgo de patología neonatal. A menor percentil de peso para EG, mayor riesgo, el que también se multiplica a menor EG. Después de la atención inmediata, un niño PEG, con peso corregido por sexo, paridad y talla materna, con un índice ponderal también bajo el percentil 10, requiere un adecuado ambiente térmico y control que le permita regular temperatura sin riesgo de hipo o hipertermia. La vigilancia clínica de síntomas sugerentes de hipoglicemia o poliglobulia, y el control sistemático de glicemia y hematocrito a las 2 horas de vida, permiten evaluar la adaptación metabólica posnatal y el riesgo de hiperviscosidad. Se debe supervisar la alimentación y controlarse periódicamente la glicemia hasta un buen establecimiento de la lactancia, generalmente al tercer día de vida.

Un pretérmino menor de 34 semanas PEG o de peso menor a 2.000 g requiere hospitalización, solución glucosada por vía intravenosa, al menos 4 mg/kg/min, y diferir la alimentación hasta después de las 48 horas de vida, indicándose muy gradualmente 10 a 15 mL/kg/día preferiblemente de leche materna. Debe observarse la evolución clínica y la tolerancia alimentaria para detectar oportunamente una ECN. Este riesgo es de mayor a menor EG. En el prematuro PEG, de MBPN, hijo de madre hipertensa, debe controlarse la evolución hematológica y evaluar la posibilidad de una infección bacteriana.

CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO

Crecimiento. La recuperación del crecimiento en la etapa posnatal depende de la etiología, magnitud y duración de la RCIU. En el grupo de PEG se observa recuperación completa en la evolución de peso en alrededor del último tercio de los casos, en otro tercio la recuperación es parcial y no se observa recuperación en el último tercio. Como grupo mantiene medidas antropométricas menores, especialmente en talla, que la población normal de la misma EG. Individualmente, no se puede hacer una buena predicción según la antropometría al nacer, pero el pronóstico es peor en las causas fetales y a mayor compromiso y duración de la RCIU. El uso de hormona de crecimiento se ha planteado para los niños que mantienen un retardo de crecimiento severo en talla después de los 3 años de edad. Análisis de una cohorte americana sugiere que la mejor alternativa para disminuir el riesgo posterior es una lenta recuperación al p30 en primeros meses y luego más lenta hasta p50 a los 7 años, pero no hay recomendaciones de cómo lograrlo.

Desarrollo. Excluyendo los casos con patología que afecta el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central, los PEG presentan mayor incidencia de fracaso escolar, déficit de atención e hiperactividad; poco frecuentemente presentan retraso del desarrollo y síndrome convulsivo. El pronóstico es menos favorable a menor crecimiento de cráneo pre y posnatal, con asfixia perinatal, sexo masculino y bajo nivel socioeconómico.

Enfermedades crónicas del adulto. La programación epigénetica determina mayor riesgo de presentar un síndrome metabólico en la vida adulta, esto es obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, o resistencia a la insulina. Los nacidos con RCIU simétrico tienen más riesgo de desarrollar hipertensión en la vida adulta, mientras los asimétricos desarrollan más intolerancia a la glucosa y diabetes *mellitus* tipo 2. El BPN seguido por una acelerada ganancia de peso en la infancia tiene el mayor riesgo de obesidad, diabetes e hipertensión, y en la mujer, enfermedad cardiovascular. El mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en el hombre se observa con BPN e insuficiente ganancia de peso el primer año de vida. Alteraciones precoces de la resistencia a insulina en lactantes con RCIU, en especial con crecimiento recuperacional, han sido descritas. Se han identificado cambios adaptativos en el desarrollo y función de la musculatura esquelética como distribución del tipo de fibras, cambios en las señales de insulina, consumo de oxígeno y capacidad oxidativa, con lo que no pierden fácilmente peso frente a restricción energética y son más resistentes a la intervención con ejercicios. La hipertensión inducida en la vida fetal está determinada por la reducción de la filtración glomerular y al aumento de la reabsorción tubular de sodio.

Las intervenciones específicas que permitan revertir estos riesgos están en estudio, pero es especialmente importante mantener estilos de vida saludables en términos de dieta, especialmente la alimentación con leche materna, y una adecuada actividad física, evitando la obesidad. Reducir el riesgo de RCIU durante el embarazo, con un buen control y manejo de morbilidad es fundamental.

BIBLIOGRAFÍA

Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética. Rev Chil Pediatr 2015; 86(3):135-37.

Dunlop K, Cedrone M, Staples JF, Regnault T. Altered fetal skeletal muscle nutrient metabolism following an adverse in utero. Environment and the Modulation of Later Life Insulin Sensitivity Nutrients 2015; 7:1202-16.

Juez G, Ventura-Juncá P, Lucero E. Crecimiento intrauterino en un grupo seleccionado de recién nacidos chilenos. Rev Méd Chile 1984; 112:759-64.

Lei X, Chen Y, Ye J, Ouyang F *et al.* The Optimal Postnatal Growth Trajectory for Term Small for Gestational Age Babies: A Prospective Cohort Study. J Pediatr 2015; 166:54-58.

Levine T, Grunau R, McAuliffe F. Early Childhood Neurodevelopment After Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. Pediatrics 2015; 135:126-41.

Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. Early Hum Dev. 2014; 90(1): S42-S44.

Mifsud W, Sebire NJ. Placental Pathology in Early-Onset and Late-Onset Fetal Growth Restriction Fetal Diagn Ther 2014; 36:117-28.

Nyp MF, Taylor JB, Norberg M, Truog WE. Impaired growth at birth and bronchopulmonary dysplasia classification: beyond small for gestational age. Am J Perinatol 2015; 32:75-82.

Paixão A, Alexander B. How the Kidney Is Impacted by the Perinatal Maternal Environment to Develop Hypertension? Biol Reprod 2013; 89(6):144, 1-10.

Singhal A. Should We Promote Catch-Up Growth or Growth Acceleration in Low-Birthweight Infants? En: Embleton ND, Katz J, Ziegler EE. Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser 2015; 81:51-60.

Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet 2014; 384(9946):857-68.

Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st Consortium INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. Lancet 2016; 387(10021):844-45.

Visser G, Bilardo CM, Lees C. Fetal growth restriction at the limits of viability. Fetal Diagn Ther 2014; 36:162-65.

EL RECIÉN NACIDO NORMAL: ATENCIÓN INMEDIATA, CUIDADO DE TRANSICIÓN Y PUERPERIO

4

P. Toso M. • J. L. Tapia I.

El cuidado del RN normal tiene como objetivo supervisar que el proceso de adaptación se realice en forma normal, pesquisar oportunamente una alteración de este y detectar malformaciones no previstas. Tiene además una función importante la cual es ayudar a la madre a comprender las características propias de este período y de fenómenos fisiológicos que no ocurren en ninguna otra edad. El impacto existencial que tiene el nacimiento de un hijo en los padres es uno de los eventos de mayor intensidad en sus vidas y también requiere de un tiempo de adaptación. El cuidado de todo RN comprende al menos una evaluación especial en cuatro momentos en el curso de los primeros días de vida:

- La atención inmediata al nacer.
- Durante el período de transición (primeras horas de vida).
- Al cumplir alrededor de 6 a 24 horas.
- Previo a ser dado de alta con su madre del hospital.

ATENCIÓN INMEDIATA

La atención inmediata es el cuidado que recibe el RN al nacer. El objetivo más importante de esta es detectar y evaluar oportunamente situaciones de emergencia vital para el RN. La más frecuente es la depresión cardiorrespiratoria que requiere que siempre se cuente con los medios y personal entrenado para efectuar una buena y oportuna reanimación (Capítulo 13: *Reanimación neonatal*). Se debe contar con un lugar adecuado adyacente o en la misma sala de partos para estos efectos. En las primeras horas de vida el RN tiene facilidad para enfriarse y hay que tomar las precauciones mencionadas en el Capítulo 9: *Termorregulación*. El médico que atiende al niño debe tener un conocimiento completo de los antecedentes perinatales para anticiparse a si recibirá un RN probablemente normal o con algunos riesgos específicos. Luego deberá efectuar la primera evaluación y examen del RN, que incluye los siguientes aspectos:

- Evaluación de la respiración, frecuencia cardíaca y tono muscular. Si estos están alterados se sigue la pauta de reanimación del RN descrita en el Capítulo 13: *Reanimación neonatal*.

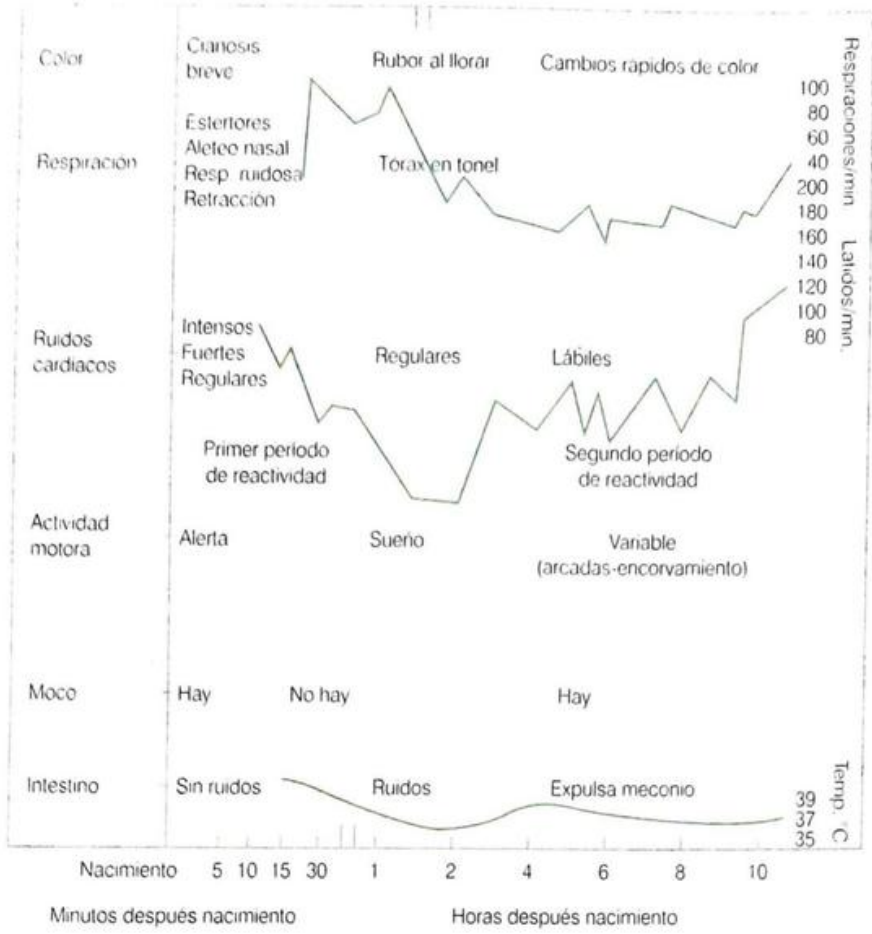
Test de Apgar. Al minuto y 5 minutos. Este test mantiene su plena vigencia como expresión de la buena adaptación vital del RN a la etapa extrauterina (Tabla 4-1).

Descartar malformaciones mayores. Algunas son emergencias vitales que pueden presentarse inmediatamente o en el curso de las primeras horas y días: atresia de coanas, hernia diafragmática, atresia esofágica, hipoplasia pulmonar, malformaciones renales, disrafias espinales, genitales ambiguos e imperforación anal. La signología clínica y el examen físico permiten descartar las principales.

Antropometría y primera evaluación de edad gestacional. La edad gestacional, el peso y la adecuación de este a la EG permitirán la clasificación del RN (Capítulo 3: *Crecimiento fetal y restricción del crecimiento intrauterino*). Para los padres es muy importante que tengan una información rápida del sexo, peso, talla, ausencia de malformaciones y si este tiene un primer examen normal. Con los cuidados del embarazo actuales, es mucho más frecuente contar con ecografías prenatales precoces, que determinan la edad gestacional con un error de ± 3 días. Si existe esta evaluación se recomienda mantener esta como edad gestacional válida, dado que la evaluación de características somáticas y asignación de edad gestacional tiene un error de al menos ± 9 días en los test más exactos (Ballard modificado). Según el resultado de esta primera evaluación se indicará el destino del RN:

- Transición habitual junto a su madre.
- Cuidado de transición con una orientación específica: casos de niños con riesgos específicos como hijo de madre diabética, RN PEG o GEG, o pretérmino o con riesgo de infección. Eventualmente se deben solicitar exámenes como hematocrito y glicemia en un hijo de madre diabética o PEG, GEG o prematuro; hemograma completo en riesgo de infección. Hematocrito en caso de sangramientos previo al parto; gases en sangre en algunas casos de depresión neonatal, etcétera.
- Hospitalización.

Figura 4-1. Evolución de signos químicos durante el período de transición. Adaptado de: Desmond M, Rudolph A, Phitaksphraiwan P y cols., 1966



La atención inmediata requiere de cuidados y procedimientos de enfermería especiales. A este respecto referirse a Galleguillos y Olavarría (1987) y varios otros textos de enfermería.

Los aspectos más importantes son:

a) recepción del RN;
b) aspiración de secreciones, aunque se suele efectuar, su utilidad no está comprobada y puede tener complicaciones como reflejos vagales, traumatismo nasal e incluso del tracto intestinal si se administra mucha presión negativa, por estos motivos algunos no la recomendamos como rutina;
c) ligadura y sección del cordón;
d) secado del niño y cuidado de la termorregulación;
e) identificación del RN;
f) antropometría;
g) administración de vitamina K;
i) profilaxis ocular (de hacerse debe emplearse antibiótico apropiado, como la eritromicina ungüento);
j) muestra de cordón para grupo sanguíneo, Rh y Coombs directo. Es responsabilidad compartida de la enfermera y el médico el registro completo de los antecedentes del RN, de la evaluación inmediata, de los procedimientos y exámenes efectuados en este momento.

CUIDADO DE TRANSICIÓN

Este debe realizarse junto a la madre si el niño no tiene problemas, cuidando que se mantenga un buen cuidado de la temperatura. Esto permite el buen contacto madre-hijo y ser colocado al pecho por primera vez. Si las condiciones no lo permiten, este queda en una sala especial que debe tener una temperatura de alrededor de 27 a 28 °C y ser enviado con su madre en cuanto estabilice su temperatura y se consignen parámetros vitales normales, lo que ocurre habitualmente entre la primera y segunda hora de vida. Durante las primeras horas de vida se producen los cambios más importantes en la adaptación del RN al medio extrauterino. Hay variaciones en su frecuencia respiratoria, cardíaca, en su estado de alerta y actividad motora. Durante los primeros 15 a 30 minutos de vida es normal una taquicardia de hasta 180/min (primeros 3 minutos) y una respiración de 60 a 80/min, a veces algo irregular y con cierta retracción costal y aleteo nasal. Es frecuente la presencia de mucus y secreciones en la boca. La

temperatura corporal y especialmente la cutánea siempre desciende. Esta primera etapa se ha llamado primer período de reactividad (Figura 4-1). En las horas siguientes, disminuye la frecuencia cardíaca a márgenes de 120 a 140/min y la respiratoria a cifras de menos de 60/min (cifras válidas sin llanto). El niño se ve más tranquilo y tiende a dormirse. Este período dura alrededor de 2 a 6 horas.

Luego hay un segundo período de reactividad. El niño está más activo y con muy buena respuesta a los estímulos. Aparecen de nuevo secreciones y mucus en la boca, ocasionalmente puede vomitar. Se escuchan ruidos intestinales. Hay cierta labilidad en la frecuencia cardíaca en respuesta a estímulos exógenos, con taquicardia transitoria. El paso de meconio puede producir taquicardia o bradicardia transitoria.

Estos períodos se alteran significativamente cuando la madre ha recibido anestesia, calmantes o tranquilizantes. La supervisión de estas primeras horas requiere el control frecuente cada ½ a 1 hora de la temperatura, la frecuencia cardíaca, la frecuencia y características de la respiración, el color, el tono y la actividad, para verificar que se mantienen en rangos normales. Producto de esta labilidad, los RN son susceptibles de presentar eventos de apneas que pueden poner en riesgo su vida. A esto se le llama colapso neonatal en la literatura y está descrito que ocurre con una frecuencia de 2,6 a 133/100.000 partos. Un tercio se producen en las primeras 2 horas de vida. Se describe que el 50% fallecerá y la mitad de los supervivientes quedarán con secuelas severas. Se han identificado como factores de riesgo, el apego en prono, madres primigestas, primera lactancia no supervisada, factores distractores. Hemos protocolizado que en este período inicial todo RN debe ser supervisado continuamente manteniendo su visualización en todo momento.

Apego. La teoría del apego (*bounding*) fue acuñada por el psicoanalista John Bowlby en los años setenta. Se refiere al establecimiento de relaciones afectivas normales entre los hijos y sus padres, lo cual se favorece con el establecimiento de un vínculo físico-afectivo desde temprano en la vida. Es conocido el efecto negativo que tiene la hospitalización prolongada de RN en el desarrollo de vínculos sanos a posterior con sus padres. Basado en estas observaciones hoy se promueve el contacto precoz y continuado, con alojamiento conjunto del RN con su madre, y la participación activa del padre desde el nacimiento. Estas conductas varían mucho entre diferentes culturas, siendo la occidental la que más tiende a separar al RN de su madre por diferentes razones. No se han encontrado diferencias significativas de variables fisiológicas entre RNT que practican el contacto piel con piel (Canguro) desde el nacimiento. Sí se ha encontrado beneficioso el alojamiento conjunto para establecer acercamiento en primíparas adolescentes de bajo nivel cultural, además de mejor acceso al pecho libre demanda. La teoría del apego es un continuo desde el nacimiento hasta la adultez, por lo tanto, la necesidad de una acción médica como una reanimación u hospitalización no alterará por sí sola el resultado. Como equipo de salud se sugiere favorecer un contacto íntimo del RN con sus padres desde el nacimiento, si las condiciones de salud lo permiten. Más importante es anticipar situaciones de riesgo a futuro en el establecimiento de relaciones afectivas seguras.

Emisión de orina y expulsión de meconio. Se debe pesquisar y anotar la emisión de la primera micción y la expulsión de meconio y deposiciones. Algunos de estos eventos ocurrirán cuando el niño está en puerperio. El 92% de los RN emite la 1a orina en las primeras 24 horas de vida; un alto porcentaje lo hace en la sala de partos. Todos deben haberlo hecho a las 48 h de vida. En caso contrario debe sospecharse una anormalidad del riñón o vías urinarias. En cuanto a la expulsión de meconio, alrededor del 69% lo hace en las primeras 12 h de vida; el 94% en las primeras 24 h y el 99% en el curso de las 48 h.

ATENCIÓN DEL RN EN PUERPERIO

Pasado el período inmediato de transición, el RN permanece junto a su madre en puerperio. Este período tiene una gran importancia desde el punto de vista educativo y preventivo. Los mejores resultados se logran si se ha hecho una preparación previa al parto, reforzando y corrigiendo actitudes y conocimientos en el puerperio. El enfrentamiento del equipo de salud con los padres de un RN debe ser ante todo empático, dado que existen temores y costumbres propias de cada historia familiar.

Alimentación natural. Las ventajas insustituibles que tiene la leche materna se señalan en el Capítulo 18: *Lactancia materna*. La madre debe tener un conocimiento apropiado de esto y ser tranquilizada con respecto a problemas frecuentes que se presentan en el amamantamiento. El apoyo de todo el personal de salud durante su estadía en Puerperio es decisivo para una buena lactancia. En nuestro centro hemos comprobado que el uso de sustitutos a la leche materna en forma precoz, disminuye la lactancia materna exclusiva al mes de vida de 74% a 60%. Existen policlínicos de lactancia que luego del alta apoyan a la madre hasta que se establece una lactancia adecuada.

Fenómenos fisiológicos que hay que explicar a los padres. Hay una serie de hechos normales propios de este período que llaman la atención de los padres y que pueden provocar ansiedad y alarma si no son bien explicados.

Aspecto del meconio y deposiciones de transición. Las deposiciones de los primeros días van cambiando de color, consistencia y frecuencia. El meconio al comienzo es de color café verdoso muy oscuro, casi negro, va cambiando a un color café más claro, hasta llegar a las típicas deposiciones color amarillo oro de la alimentación al pecho, entre el 3er y 4to día. A partir del 2do y 3er día es frecuente que el niño obre cada vez que es colocado al pecho con bastante ruido, expulsando deposiciones semilíquidas y espumosas. La orina puede aparecer un tono anaranjado resultado de la eliminación transitoria y

fisiológica de uratos. Es importante que la madre comprenda todo esto, especialmente si es primigesta.

Color y piel. En las primeras 24 h y después de las primeras 2 h de vida es normal que los niños tengan un color más tostado o rojo. Es frecuente que las manos y los pies estén fríos y de color algo azulado (acrocianosis). Al 2º o 3er día suelen aparecer manchas eritematopapulares, a las cuales se les ha mal llamado eritema tóxico. Se diferencia fácilmente de otras lesiones de carácter patológico. Llama la atención de los padres la mancha mongólica, milium y descamación de la piel (Capítulo 71: *Dermatosis neonatales*).

Ictericia. La madre debe saber que este es un fenómeno que ocurre en diverso grado en la mayoría de los RN durante los primeros días de vida, que no es una enfermedad y que solo en casos excepcionales (enfermedad hemolítica por incompatibilidad sanguínea) es patológica. Si la ictericia es intensa y las cifras de bilirrubina se acercan a cifras potencialmente dañinas se le debe explicar a la madre el carácter preventivo de la fototerapia (Capítulo 57: *Hiperbilirrubinemia neonatal*). Al alta indicar que en caso de que la ictericia aumente y comprometa la parte distal de las extremidades, debe consultar a su médico o a la unidad de neonatología donde tuvo su parto.

Comportamiento y reflejos. Tanto la posición y tono del RN como los movimientos reflejos son hechos que no son familiares para la madre primigesta. Le llama la atención especialmente el reflejo de Moro que se produce con muy variados estímulos. Todos estos hechos serían muy anormales en un adulto o niño mayor y es necesario explicárselos y tranquilizarla. Es frecuente y normal que presenten hipo.

Efectos hormonales. Hormonas de la madre relacionadas con la gestación permanecen circulando en el RN durante los primeros días y provocan fundamentalmente un aumento de tamaño mamario. Esto ocurre en ambos sexos, y alrededor del 5º día puede aparecer secreción láctea. No se recomienda comprimir por el riesgo de infección y por tratarse de un proceso autolimitado. Ocasionalmente en las niñas puede aparecer una pseudomenstruación. La relaxina secretada durante el tercer trimestre del embarazo, puede causar la aparición de resaltes en caderas, rodillas y otras articulaciones. Es diagnóstico diferencial de las alteraciones congénitas de caderas.

Evolución del peso. En los primeros días, es fisiológico que se produzca una pérdida de peso. En el RNT se acepta como normal un descenso de hasta el 10% del peso de nacimiento durante los primeros 5 días de vida. Este se recupera alrededor del 7mo a 10mo día. Si no se ha logrado esto, requiere especial refuerzo de la lactancia y control frecuente del peso. Siempre tener en cuenta que un descenso de peso inapropiado puede ser signo de alguna alteración mayor como infecciones, alteraciones metabólicas, alteraciones neurológicas o alguna malformación.

Cuidado del ombligo. El cordón umbilical sufre una gangrena seca, la cual es más rápida mientras más contacto con el aire tiene. Al cabo de 7 a 10 días este se desprende. El ombligo es una puerta de entrada para potenciales infecciones por lo que se debe cuidar su aseo con alcohol u otro antiséptico local. Es normal que en la base del ombligo haya cierta humedad y secreción amarillo fibrinosa. No es normal que haya secreción purulenta o enrojecimiento alrededor de él, lo que debe hacer sospechar de una infección. Algunas veces se prolonga la caída del cordón más allá de 2 semanas. Paradójicamente la causa más frecuente es el exceso de aseo, dado la falta de colonización por neutrófilos. Se recomienda disminuir la frecuencia del aseo y cambiar de antiséptico. Pero existen tres condiciones que según la clínica se deben sospechar ante un retardo de la caída del cordón: hipotiroidismo congénito, persistencia del uraco (fístula vesicoumbilical - seno del uraco o quiste) y déficit inmunológico de adhesión leucocitaria. Con frecuencia se presenta una hernia umbilical que se hace más apreciable después que ha caído el cordón. En la mayoría de los casos esta desaparece espontáneamente antes de los 4 años.

Vacunas y *screening*. En Chile se indica vacunación BCG a todo RN y se realiza un examen de *screening* para el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria. Estos exámenes son enviados a la madre posterior al alta. En caso de estar alterados, el laboratorio informará al médico y a la madre. Actualmente se dispone de test de *screening* metabólico ampliado a más de 50 enfermedades detectables en el período neonatal. Este examen se procesa en el INTA y la muestra también se toma en papel filtro, parecido es otro kit que se procesa en los EE.UU. llamado IVX. Este último informa presencia de Fibrosis Quística por método de tripsinógeno, detecta deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías, hipotiroidismo y alteración de la 17 hidroxiprogesterona. Se está realizando *screening* auditivo en algunos centros, lamentablemente el acceso no es universal. Por su facilidad el que más se ha usado es el de Emisiones Otoacústicas, que presenta alrededor del 4% de falsos positivos y no discrimina en daños cocleares específicos. Se recomienda usar test de respuesta cerebral auditiva, aunque su aplicación es de más costo y experticia. Si existe el antecedente de sordera congénita familiar, se recomienda realizar los potenciales evocados auditivos en primera instancia.

La detección de cardiopatías congénitas antenatal no supera el 50%. El método de *screening* de saturación de O_2 en neonatos asintomáticos ha demostrado una sensibilidad de 62%, especificidad de 99,8% y 0,17% de falsos positivos. Si se adiciona el juicio clínico la sensibilidad alcanza el 94%. Se recomienda tomar saturación pre y posductal, además en una extremidad inferior después de las 24 horas de vida. La saturación debiera ser >95% en todas las extremidades y no debiera haber >3% de diferencia menos en la extremidad inferior. Este *screening* está orientado fundamentalmente a la detección precoz de cardiopatías cianóticas críticas *ductus* dependientes. La práctica de tomar presión en las 4 extremidades se sigue realizando en nuestro centro.

Alta. El momento del alta, en la práctica, puede verse afectado en el RN sano de acuerdo a las presiones asistenciales y previsionales. La decisión del alta se basa en la vitalidad del RN, pero tiene mucha importancia la aptitud de la madre: presencia de fatiga o estrés, establecimiento de la lactancia, soporte social, nivel cultural y edad de la madre. Cuanto más precoz es el alta, más precoz deberá ser el control ambulatorio (máximo a 48 horas), al menos de peso y evaluación de la vitalidad y presencia de ictericia. Este control puede ser realizado por enfermera-matrona o matrona bien entrenada, con un sistema de derivación a médico oportuno en caso necesario. Un estudio de mortalidad neonatal refiere que los niños que fallecen dentro del primer mes de vida se encontraban sintomáticos antes de las 18 horas de vida, por lo tanto, un examen meticuloso permite dar un alta segura. En el examen físico e indicaciones previas al alta se recomienda evaluar cuidadosamente los siguientes puntos:

- **Signos vitales.** FC 100 a 180 latidos por minuto, aunque en reposo puede bajar hasta 70 lpm sin significar patología. Respiración entre 40 y 60, aunque el patrón puede ser de respiración periódica con pausas no mayores a 3 a 5 segundos y saturación > 95% en cualquier extremidad.
- **Corazón:** soplos, cianosis, signos de insuficiencia cardíaca y pulsos femorales.
- **SNC:** tensión de fontanelas, suturas y actividad.
- **Abdomen:** masas, deposiciones y diuresis.
- **Piel:** ictericia y piodermitis.
- **Cordón:** infección.
- **Alimentación:** regurgitación, vómitos, distensión, pérdida de peso y deshidratación.
- **Aptitud de los padres.**
- **Detección de problemas psicosociales:** uso de drogas, antecedentes de abuso infantil o negligencia, patologías siquiátricas, falta de redes de apoyo, sin lugar fijo de residencia, antecedentes de violencia intrafamiliar, madre adolescente, que no hable bien el idioma, etcétera.
- **Vacunas al grupo familiar:** según epidemiología se puede recomendar vacunar al grupo familiar contra pertussis e influenza.
- **Establecer dónde y cuándo se hará el seguimiento:** controles. Recomendamos un control precoz, a más tardar al 7° día de vida, en RN de algún riesgo a las 24 y 48 horas.
- **Indicaciones de cuidado:** ambiente tranquilo, aseo y cuidados del cordón, prevención de enfermedades y accidentes, prevención de contaminación intradomiciliaria, prevención de muerte súbita (posición supina al dormir, dormir en la pieza con los padres pero sin compartir la cama, evitar sobreabrigo, uso eventual del chupete, etcétera).
- **Documentación correcta.**

BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologist. Guidelines for Perinatal Care. 4th ed. 1997.

Anderson GC, Moore E, Hepworth J, Bergman N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2:CD003519.

Beebe SA, Britton JR, Britton HL, Fan P, Jepson B. Neonatal mortality and length of newborn hospital stay. Pediatrics 1996; 98(2 Pt 1):231-35.

Benitz W, AAP, Committee on Fetus and Newborn Hospital Stay for Healthy Term Newborn Infants. Pediatrics 2015; 135:948-53.

Britton JR, Baker A, Spino C, Bernstein HH. Postpartum discharge preferences of pediatricians: Results from a national survey. Pediatrics 2002; 110(1 Pt 1):53-60.

Cardoso I, Toso P, Valdés V, Cerda J, Manríquez V, Paiva G. Introducción Precoz de Sustitutos de Lactancia Materna e Incidencia de Lactancia Materna Exclusiva al Mes de Vida. Rev Chil Pediatr 2010; 81(4):326-32.

Davanzo R, De Cunto A, Paviotti G, Travan L, Inglese S, Brovedani P *et al.* Making the first days of life safer: preventing sudden unexpected postnatal collapse while promoting breastfeeding. J Hum Lact 2015; 31(1):47-52.

Desmond M, Franklin R, Vallbona C *et al.* The clinical behavior of the newly born. I. The term baby. J Pediatr 1965; 62:307.

Desmond M, Rudilph A, Phitaksphraiwan P. The transitional care nursery. Pediatr Clin North Am 1966; 13:651-68.

Ewer AK. Pulse oximetry screening: do we have enough evidence now? Lancet 2014:30; 384(9945):725-26.

Ferber SG, Makhoul IR. The effect of skin-skin contact shortly after birth on the neurobehavioral responses of the term newborn: A randomized, controlled trial. Pediatrics 2004; 113(4):858-65.

Galleguillos J, Olavarría MV. Manual de cuidados intensivos neonatales. Santiago, Chile: Mediterráneo, 1987.

Hopkinson J, Garza C. Management of breastfeeding. En: Tsang R, Nichols B. Nutrition in infancy. Boston: Mosby, 1988.

Karlsson H. Skin to skin care: Heat balance. Arch Dis Child Fetal Neon 1996; 75(2):130-32.

Kemper A, Mahle W, Martin G, Cooley C, Praveen K, Morrow R, Kelm K, Pearson G, Glidewell J, Scott D. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. Pediatrics 2011; 128 (5): e1258-67.

Mena P, Novoa J, Cortés J. Eventos adversos graves de la transición conjunta en el recién nacido: caso clínico. Rev Chil Pediatr 2013; 84(2): 177-181.

Moon RY, Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. Pediatrics 2011 Nov; 128(5):e1341-67.

Norr KF, Roberts JE, Freese U. Early postpartum rooming in and maternal attachment behaviors in a group of medically indigent primiparas. J Nurse Midwifery 1989; 34(2):85-91.

Novoa A, Iorcansky S, Rosenzweig S. El pediatra ante un lactante con caída tardía del cordón umbilical. Arch Argent Pediatr 2004; 102(3):203-07.

Suresh GK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart disease in neonatal intensive care units. J Perinatol 2013; 33: 586-88.

Torres-Pereyra J, Bloomfield J, Roman A, Oliveros F, Rodriguez G. Early puerperium rooming in: An alternative of optimization of maternal-child care. Rev Chil Obstet Ginecol 1991; 56(4):277-80.

EXAMEN FÍSICO Y EVALUACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL

5

Á. González M.

Una adecuada exploración física del recién nacido es fundamental, ya que es la evaluación que probablemente revela más alteraciones que cualquier otro examen durante la vida del ser humano. Por ello, es muy importante que se haga en forma cuidadosa de modo se puedan tomar las acciones diagnósticas y/o terapéuticas en forma oportuna en caso de encontrar problemas. El examen del RN tiene ciertas peculiaridades y variaciones por su dinamismo evolutivo y progresiva adaptación al medio extrauterino. Un primer examen debe realizarse inmediatamente después del parto y tiene los siguientes objetivos: verificar la recuperación frente al estrés del parto y la capacidad de adaptarse a la vida extrauterina; identificar anomalías graves, malformaciones mayores y problemas que requieran atención inmediata y/o reanimación. Un segundo examen completo debe realizarse posteriormente dentro de las primeras horas de vida, que debe repetirse a lo menos una vez más al alta.

EXAMEN FÍSICO

Examen inmediato

Examen cardiorrespiratorio. En este primer examen lo primero a evaluar es si está ocurriendo en buena forma la adaptación a la vida extrauterina, en especial la transición cardiorrespiratoria. Desde el punto de vista fisiológico los aspectos fundamentales de esta transición que deben cumplirse son: la expansión de los pulmones e inicio de una respiración regular, junto con la caída de la resistencia vascular pulmonar y cierre de cortocircuitos que permiten un gran aumento de flujo hacia los pulmones. Como se discute en los Capítulos 4: *El recién nacido normal. Atención inmediata, cuidado de transición y puerperio* y 13: *Reanimación neonatal*, hay 3 parámetros clínicos que nos permiten evaluar como está ocurriendo esta transición: la **frecuencia cardíaca**, el esfuerzo respiratorio y el **color**. Estos deben ser evaluados inmediatamente después de nacer, ya que en ellos basamos las acciones a realizar en una reanimación en caso de ser necesaria.

La **frecuencia cardíaca normal** habitualmente está entre 120 a 160 minutos en un RN en reposo y varía con los cambios de actividad. Inmediatamente después del parto debe ser mayor de 100, si es menor indica que probablemente el niño está en apnea secundaria y lleva varios minutos de hipoxia, por lo tanto, requiere reanimación usando ventilación a presión positiva. Para evaluar la frecuencia cardíaca puede auscultarse sobre el área cardíaca o palpar el pulso en la base del cordón umbilical o braquial.

El **esfuerzo respiratorio** inmediatamente después de nacer debe ser vigoroso, habitualmente llanto, lo que permite la expansión pulmonar. Posteriormente, estos primeros esfuerzos respiratorios grandes deben ser seguidos por movimientos respiratorios regulares con una frecuencia respiratoria habitualmente entre 40 y 60 por minuto, aunque en la primera hora posnatal puede aceptarse hasta 70. Un signo frecuente de observar en RN con dificultad respiratoria es el **quejido espiratorio**, en el cual el niño cierra la glotis durante la espiración para mantener una mayor presión intrapulmonar y evitar su colapso, lo que emite un quejido característico. Aunque puede presentarse ocasionalmente en la primera hora, especialmente en los prematuros, el RN normal no debe presentar quejido. Al llorar, especialmente los más prematuros, pueden tener retracción torácica discreta subdiafragmática y esternal, su presencia es signo de dificultad respiratoria en niños de término o si es más intensa en el prematuro. Los RN son respiradores periódicos más que regulares especialmente los prematuros y pueden presentar pequeñas pausas no mayores de 5 a 10 segundos.

La auscultación puede revelar crepitaciones o ruidos húmedos durante las primeras respiraciones. En un niño sin signos de dificultad respiratoria y rosado no tiene mucho valor, pero ante signos de dificultad respiratoria importante pueden encontrarse asimetrías de ruidos respiratorios, ausencia o disminución de los tonos cardíacos o respiratorios que revelan patología.

El **color** del RN es un importante indicador de la función cardiorrespiratoria del niño, lo normal es un color rosado generalizado o existiendo a menudo una discreta cianosis de manos y pies (acrocianosis). Cianosis de piel y mucosas es un signo de hipoxia. El color de las membranas mucosas también es un indicador fidedigno, en especial en los niños con piel oscura. La palidez en el RN puede indicar una posible

hemorragia aguda, aunque la hipoxia y la acidosis también pueden manifestarse así. La evaluación de la perfusión periférica a través del llene capilar, también se compromete en estas situaciones. Inmediatamente después de nacer la mayoría de los niños nacen cianóticos, esto debido a que con las contracciones se interrumpe el flujo placentario y, por lo tanto, disminuye el intercambio gaseoso. Luego de nacer en la medida que el niño expande sus pulmones, comienza a respirar regularmente y ocurren los cambios circulatorios del período de transición, se va poniendo progresivamente más rosado lo que habitualmente demora unos 3 a 5 minutos.

Complementa el examen cardiorrespiratorio la evaluación de la saturación arterial de oxígeno con un oxímetro de pulso, aunque no siempre se mide en forma rutinaria, debiera evaluarse siempre en todo RN que nace deprimido/asfixiado o con patología. Con los oxímetros de pulso actuales es posible medirla rápidamente y es una herramienta de ayuda en la reanimación (Capítulo 13: *Reanimación neonatal*). Es importante considerar que los valores normales varían según la edad del RN: la mayoría de los niños nace cianótico y alcanzan saturaciones sobre 80% en promedio a los 5 minutos luego de nacer (Figura 5-1).

Abdomen

Inmediatamente después del nacimiento es blando y algo escafoide (deprimido), en la medida en que el intestino se llena de aire, el abdomen comienza a distenderse. Los órganos abdominales son fácilmente palpables durante este período. Un abdomen marcado y persistentemente deprimido sugiere hernia diafragmática. Un abdomen distendido puede sugerir visceromegalia, ascitis u obstrucción intestinal.

Apariencia general

Luego de nacer, el RN está habitualmente activo o llorando, moviliza activamente sus 4 extremidades, las cuales mantienen semiflectadas y manos empuñadas. La hipoactividad e hipotonía son anormales. La presencia de asimetría en movimientos puede indicar lesión de plexo braquial o cervical. También deben buscarse lesiones traumáticas del parto, especialmente en los niños grandes. La presencia de malformaciones mayores o deformaciones deben ser notados.

La mayor parte de los RN de bajo riesgo, que luego de nacer están activos e inician su respiración o lloran, pueden ponerse directamente sobre el abdomen de su madre, secarlos con un paño de tela suave y cubrirlos. Este contacto piel con piel permite un mejor apego a su madre y termorregulación. Idealmente se debe retrasar el clampeo del cordón 1 a 2 minutos, lo que se asocia a menor anemia del lactante. Aquellos niños que nacen deprimidos o tengan signos de dificultad respiratoria importantes, su cordón debe ligarse más precozmente y colocarse en una cuna radiante para su evaluación y reanimación si necesita.

Figura 5-1. Saturaciones de oxígeno pre y posductales dentro de los primeros 15 minutos luego de nacer en RN de término sanos. Valores corresponden a medianas ± rango intercuartil. Como se observan, los valores iniciales son bajos y mejoran progresivamente alcanzando saturaciones > 80% a los 5 minutos. La saturación posductal fue significativamente más baja. * = p < 0,05. (Adaptado de: Mariani G y cols., 2007).

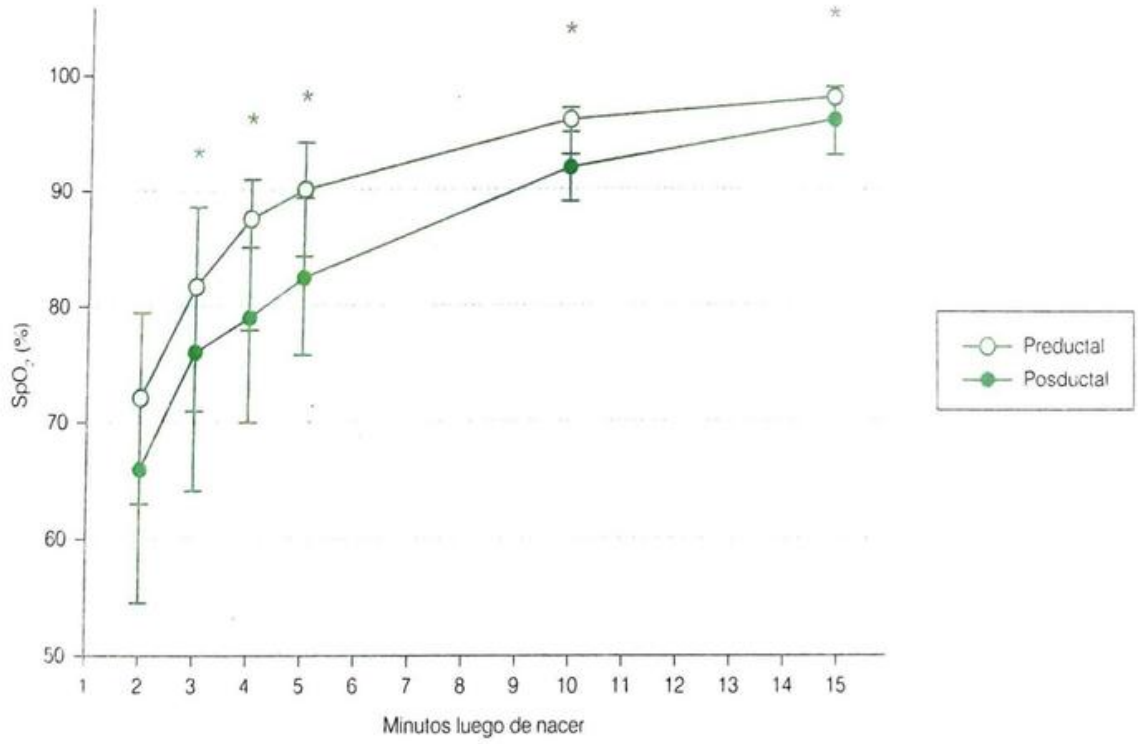


Tabla 5-1. Esquema de puntuación (test de Apgar)

Signo/puntaje	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	< 100	> 100
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Débil, irregular	Llanto vigoroso
Tono muscular	Flacidez total	Cierta flexión	Movimientos activos de extremidades
Irritabilidad refleja	No hay respuesta	Reacción discreta (muecas)	Llanto
Color	Cianosis total	Cuerpo rosado, cianosis distal	Rosado

Test de Apgar

El puntaje de Apgar es un método clínico que permite evaluar al niño inmediatamente después del parto. Se realiza de rutina al 1er y 5to minuto de vida. Consiste en la evaluación de 5 signos clínicos: frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y color. A cada uno se le da un puntaje de 0 a 2 de acuerdo a la Tabla 5-1. La suma de los puntajes da un valor total que va entre 0 y 10 según su grado de vitalidad. El niño que nace en buenas condiciones tiene un puntaje entre 8 y 10. El test de Apgar refleja la condición del niño al nacer y es útil para realizar estudios y comparaciones entre diversas poblaciones de RN. El valor pronóstico de un Apgar bajo al primer minuto es bajo, se debe ser cauto especialmente en la interpretación de este puntaje en los niños de muy bajo peso, ya que por su inmadurez tiene un menor tono muscular y mayor labilidad. La persistencia de un Apgar bajo más allá de los 5 minutos se correlaciona mejor con el riesgo de compromiso neurológico. La progresiva recuperación del puntaje en un niño que nace gravemente deprimido es de los mejores predictores de su pronóstico, por lo cual en estos casos debe realizarse una valoración seriada del puntaje de Apgar a los 5, 10, 15 o más minutos de vida.

Antropometría

El peso, la talla y la circunferencia craneana se miden al nacer de acuerdo a técnicas de enfermería estandarizadas. Estas se evalúan ubicándolas en las curvas de crecimiento intrauterino (Capítulo 4: *El recién nacido normal. Atención inmediata, cuidado de transición y puerperio*).

EXAMEN FÍSICO POSTERIOR

Un segundo examen físico detallado debe practicarse dentro de las primeras 12 h de vida, en condiciones adecuadas de temperatura, comodidad e iluminación. Es importante considerar que las condiciones en que se examina un niño pueden variar sensiblemente su estado de conciencia y alerta, entre estas condiciones destaca la relación con la alimentación: un niño recién alimentado habitualmente está quieto y una manipulación poco cuidadosa puede terminar produciendo un reflujo de leche; por otra parte, un niño llorando dificultará la auscultación cardíaca y palpación abdominal. Tampoco es recomendable mantenerlo demasiado tiempo desnudo para así evitar su enfriamiento. Es recomendable examinar al niño al menos una vez junto a sus padres para que aprendan a conocer a su hijo y puedan preguntar aspectos que les llaman la atención. A continuación se detallan los distintos aspectos a evaluar en el examen:

Postura y actividad

El RN de término tiene una actividad variable según su estado de sueño, alerta o llanto. En reposo se presenta con sus extremidades flectadas, algo hipertónicas y manos empuñadas. En ocasiones adopta la posición del reflejo tónico-nucal: la cabeza vuelta hacia un lado, con las extremidades del mismo lado extendidas y las contralaterales en flexión. La postura también está influenciada por la posición intrauterina, por ejemplo, luego de un parto en presentación podálica, presenta sus muslos flectados sobre el abdomen. El prematuro presenta una postura de mayor extensión a menor edad gestacional.

Piel

- **Color y textura:** usualmente es de un color rosado y suave, con frecuencia adopta un aspecto marmóreo. También puede presentarse cianosis localizada de manos y pies (acrocianosis) que normalmente desaparece después de varios días. El tejido subcutáneo debe sentirse lleno. Es normal una descamación discreta de la piel, pero en el RN de post término es mucho más marcada. Si se aprecia ictericia significa que la bilirrubina está al menos sobre 5 mg%. En el prematuro la piel es muy delgada, casi transparente, roja, con muy poco tejido subcutáneo.
- **Vérmix caseoso (unto sebáceo):** es un material graso blanquecino que puede cubrir el cuerpo, especialmente en el prematuro, en el niño de término usualmente está sobre el dorso, cuero cabelludo y pliegues.
- **Lanugo:** pelo fino que puede estar presente sobre los hombros y dorso. En el prematuro puede ser más abundante.
- **Mancha mongólica:** manchas de color azul pizarra, con frecuencia grandes, se ubican en dorso, nalgas o muslos, son benignas y no tienen significado patológico.
- **Hemangiomas planos:** son comunes sobre el occipucio, párpados, frente y cuello.

- **Eritema tóxico:** *rash* maculopapular con base eritematosa que puede confluir, con algunas vesículas pequeñas en su centro de color amarillo que contienen eosinófilos. Su distribución es variable, pero preferentemente se ubica en tronco y extremidades, aparece en los 3 primeros días y desaparece cerca de la semana. Tampoco tiene significado patológico.
- **Petequias y equimosis:** pueden observarse petequias en cabeza y cuello asociadas a circular de cordón, si son generalizadas y se presentan con equimosis, debe sospecharse trombocitopenia y otras alteraciones de la coagulación.

Cabeza

- **Forma y tamaño:** es grande en relación con el resto del cuerpo, habitualmente presenta una deformación plástica con grados variables de cabalgamiento óseo debido a su adaptación al canal de parto, excepto en aquellos nacidos por cesárea.
- **Fontanelas:** la anterior varía en tamaño entre 1 y 4 cm de diámetro mayor. Es blanda, pulsátil y levemente depresible cuando el niño está tranquilo. La posterior es pequeña de forma triangular, habitualmente menos de 1 cm. Un tamaño mayor puede asociarse a un retraso en la osificación, hipotiroidismo o hipertensión intracraneana.
- **Suturas:** deben estar afrontadas, puede existir cierto grado de cabalgamiento. Debe probarse su movilidad para descartar craneosinostosis.
- ***Caput succedaneum* o bolsa serosanguínea:** corresponde a edema del cuero cabelludo por la presión del trabajo de parto. Se extiende sobre las líneas de sutura y puede ser extenso. Debe diferenciarse de los cefalohematomas (Capítulo 6: *Traumatismo del parto*).

Cara

- **Ojos:** con frecuencia están cerrados y los párpados edematosos, pero los abre si se le mueve hacia la luz y sombra en forma alternada. El iris es habitualmente de color grisáceo. Es frecuente la presencia de hemorragias subconjuntivales, esclerales que no requieren tratamiento. La pupila debe responder a la luz. Opacidades de la córnea y el cristalino son anormales y pueden diagnosticarse con la búsqueda del rojo pupilar.
- **Nariz:** el RN es preferentemente respirador nasal y puede presentar dificultad respiratoria por atresia de coanas. Debe confirmarse su permeabilidad pasando una sonda nasogástrica si se sospecha. Es frecuente observar milium sébaceo en el dorso de la nariz que corresponden a glándulas sebáceas, lo que es un fenómeno normal.
- **Boca:** tiene labios rojos, las encías muestran el relieve dentario, pero no tienen dientes, aunque en ocasiones pueden tener pequeños quistes como también dientes supernumerarios, que deben ser removidos si están sueltos. En el paladar se deben buscar fisuras. Es frecuente observar las llamadas Perlas de Ebstein en la línea media y que son pequeñas pápulas blanquecinas de ± 1 mm de diámetro. No tienen significado patológico.
- **Oídos:** ver la forma e implantación del pabellón auricular. Sus alteraciones se han asociado a algunos síndromes malformativos. Los tímpanos son difíciles de visualizar y tienen apariencia opaca.

Cuello

Es corto y simétrico. Debe explorarse movilidad y la presencia de aumentos de volumen: bocio, quistes tiroglosos y hematomas del esternocleidomastoideo. Ocasionalmente puede presentarse asimetría con desviación hacia un lado, que se debe con mayor frecuencia a una postura fetal persistente con la cabeza ladeada (asincletismo).

Tórax

Observar su forma y simetría. Presenta movimientos respiratorios normales 30 a 60 por minuto.

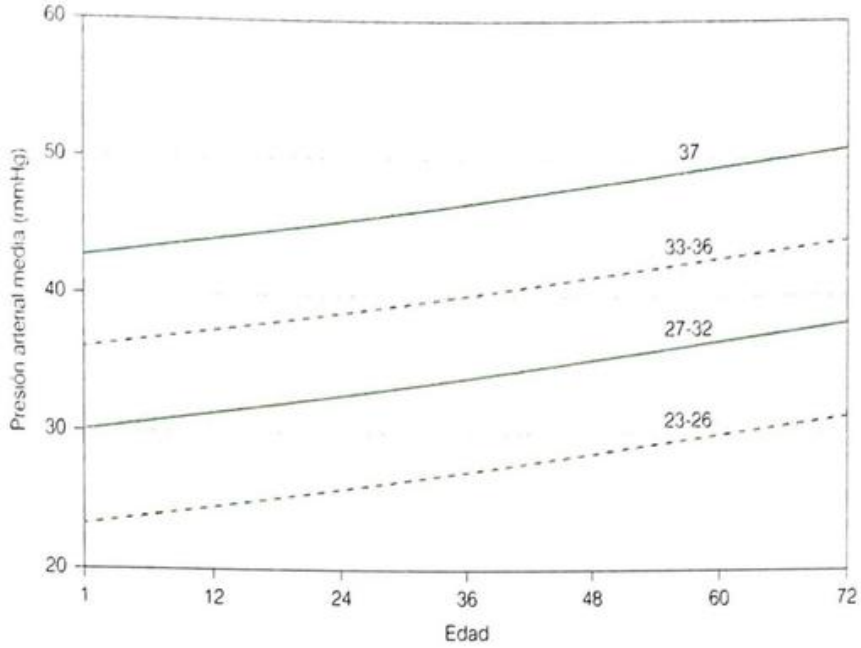
- **Clavículas:** se palpan de superficie lisa y uniforme. Descartar fractura especialmente en los niños GEG (Capítulo 6: *Traumatismo del parto*).
- **Nódulo mamario:** es palpable en los niños maduros, tanto en hombres como mujeres, su tamaño está determinado por la edad gestacional y por una adecuada nutrición.
- **Pulmones:** la respiración del RN es en gran parte abdominal, frecuentemente irregular. Los pulmones se expanden en forma simétrica y tiene un adecuado murmullo vesicular. Pueden auscultarse ruidos húmedos en las primeras horas posparto. Un murmullo vesicular asimétrico o disminuido debe hacer sospechar patología.
- **Corazón:** frecuencias cardiacas bajo 90 y sobre 195 por minuto deben estudiarse. El ápex está lateral a la línea medioclavicular en el en el 3er o 4to espacio intercostal izquierdo. Con frecuencia pueden auscultarse soplos sistólicos que son transitorios. Todo soplo que persiste más de 24 horas o si se acompaña de otra sintomatología debe ser estudiado.

El examen cardiorrespiratorio debe complementarse con las evaluaciones de la saturación de oxígeno y la presión arterial. La medición de la saturación de oxígeno con un oxímetro de pulso es un método de *screening* recomendado para realizar en todos los RN después de las 24 h: una saturación preductal ≥ 95% permite descartar con gran especificidad una cardiopatía congénita crítica. Aquellos con saturación <95% deben evaluarse. Por otra parte, aunque la presión arterial no siempre se mide en forma rutinaria, debiera evaluarse siempre en todo RN que nace deprimido/asfixiado o con patología y aquellos con soplo y/o cianosis persistente. Es importante considerar que los valores normales varían según el peso y edad del RN (Figura 5-2).

Abdomen

- **Forma:** debe ser ligeramente excavado en las primeras horas para luego distenderse en la medida que el intestino se llena de aire. Un abdomen muy deprimido asociado

Figura 5-2. Nomograma de la presión arterial media en recién nacidos con edades gestacionales entre 23 y 37 semanas obtenidas de mediciones continuas en un grupo de recién nacidos. Cada línea representa el límite inferior con un intervalo de confianza del 80% para la presión arterial media, según la edad en horas, el 90% de los RN debería tener una presión arterial media ≥ a la indicada por la línea correspondiente a su edad gestacional. Adaptado de Nuntnarumit P et al, 1999.



a distrés respiratorio sugiere hernia diafragmática. Los órganos abdominales son fácilmente palpables. Si se encuentra un abdomen distendido puede corresponder a una obstrucción intestinal o a un íleo paralítico en un niño con peritonitis o sepsis. Deben buscarse masas y visceromegalia.

- **Ombligo y cordón umbilical:** el cordón umbilical debe tener 3 vasos: 2 arterias y una vena. Una arteria umbilical única se asocia con algunos síndromes malformativos. El cordón comienza a secarse horas después del parto, se suelta de la piel que lo rodea cerca de los 4 a 5 días y cae entre el 7mo y 10mo día. En algunos casos la piel se prolonga por la base del cordón umbilical (ombligo cutáneo.) Las hernias umbilicales son comunes y habitualmente no tienen significado patológico, aunque se pueden asociar a síndromes (Beckwith), trisomías, hipotiroidismo, etcétera.

Ano y Recto

Examinar la ubicación y permeabilidad del ano, especialmente si no se ha eliminado meconio en 48 horas.

Genitales

- **Masculinos:** en el RN de término el escroto es pendular, con arrugas que cubren el saco, pigmentado. Los testículos deben estar descendidos. El tamaño del pene es muy variable, el prepucio está adherido al glande y el meato urinario es pequeño. En el prematuro el escroto está menos pigmentado y los testículos no están descendidos.
- **Femeninos:** hacia el término de los labios mayores cubren completamente a los menores y clítoris. El himen debe verse y puede ser protruyente. Durante los primeros días después del nacimiento puede observarse una secreción blanquecina mucosa que en ocasiones contiene sangre. Ocasionalmente los labios menores pueden estar fusionados cubriendo la vagina.

Caderas

Deben abducir en forma simétrica. Sospechar luxación congénita de cadera si hay limitación a la abducción o si se siente un resalte cuando el fémur es dirigido hacia atrás y luego abducido (signo de Ortolani).

Extremidades

Los brazos y piernas deben ser simétricos en anatomía y función. Alteraciones mayores incluyen: ausencia de huesos, pie bot, polidactilia, sindactilia, deformaciones que pueden sugerir síndromes malformativos. En ocasiones pueden palparse fracturas.

EXAMEN NEUROLÓGICO

- **Actitud general y tono muscular:** debe evaluarse la simetría de movimientos, postura y tono muscular asimétricos pueden indicar lesiones neurológicas. Los niños prematuros son hipotónicos respecto de los niños de término. También evaluar la respuesta al ser manipulado, especialmente el llanto.

- Reflejos arcaicos:
  - **Reflejo de Moro:** se desencadena en respuesta a un estímulo brusco o a una deflexión brusca de la cabeza. Tiene varias fases: primero el RN abduce los brazos para luego aducirlos en actitud de abrazo acompañado de flexión del cuerpo y luego llanto.
  - **Prehensión palmar y plantar:** al aplicar presión en palmas y la planta del pie el RN flexiona sus dedos empuñando la mano o flectando los dedos del pie.
  - **Búsqueda:** el RN vuelve su cabeza hacia al lado que se le aplica un estímulo en mejilla o peribucal, buscando el pezón de la madre.
  - **Succión:** movimiento rítmico y coordinado de lengua y boca al colocar un objeto (chupete - dedo) dentro de ella.
  - **Marcha automática:** al sostener al RN desde el tronco e inclinando levemente hacia adelante, da unos pasos en forma automática.

EVALUACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL (EG)

El riesgo de presentar morbimortalidad neonatal está en función del peso de nacimiento y de su edad gestacional, por lo que es importante conocer esta última. Con base en ella clasificamos a los RN en:

- Pretérmino: < 37 semanas de EG.
- Término: 37 a 41 semanas de EG.
- Postérmino: 42 o más semanas de EG.

También es importante relacionar la EG con el peso de nacimiento de acuerdo a las curvas patrones de crecimiento intrauterino (Capítulo 4: *El recién nacido normal. Atención inmediata, cuidado de transición y puerperio*), según esto dividimos a los RN en 3 grupos:

a) Adecuados para la EG (AEG) aquellos que se ubican entre los percentiles 10 y 90.
b) Pequeños para la EG (PEG) aquellos ubicados bajo el percentil 10.
c) Grandes para la EG (GEG) los que se sitúan sobre el percentil 90.

Para evaluar la edad gestacional podemos utilizar información obstétrica y del examen del RN:

Información obstétrica

Fecha de la última regla (FUR): es la información básica a partir de la cual se calcula la EG., si es segura es uno de los datos más confiables.

Ecografía: la evaluación ecográfica precoz (antes de las 12 semanas) es muy fidedigna para evaluar la EG. Si es coincidente con la FUR, la evaluación obstétrica es casi exacta. A mayor EG la ecografía tiene mayor dispersión y es menos confiable.

Otros: también se han utilizado la altura uterina, la aparición de los primeros latidos cardiofetales y los primeros movimientos fetales, pero estos datos tienen mucha variabilidad.

Información del RN

Es posible estimar la EG del niño a través del examen físico con base en características somáticas y neurológicas. Aunque las características físicas pueden ser evaluadas inmediatamente después del parto, los criterios neurológicos requieren de un RN en estado de alerta y tranquilo. Esto no siempre ocurre especialmente si el niño ha nacido deprimido/asfixiado o tiene alguna enfermedad aguda que comprometa primaria o secundariamente su estado neurológico. Hay varios autores que han desarrollado distintos esquemas para evaluar la EG, de ellos describiremos tres:

Método de Usher

Se basa en la evaluación de caracteres físicos externos del RN que presenta diferenciación en el último mes de la gestación. Se alteran muy poco con el retardo de crecimiento intrauterino. Da una seguridad de ±2 semanas y es fácil de realizar. Los parámetros utilizados son los siguientes:

Pliegues plantares:

- < 36 sem: 1 o más pliegues en 1/3 anterior del pie.
- 36 a 38 sem: pliegues en 2/3 anteriores del pie.
- > 39 sem: pliegues en toda la planta del pie.

Pabellón auricular:

- < 36 sem: fácilmente plegable, con escaso cartílago, no vuelve a su posición.
- 36 a 38 sem: menos deformable, cartílago regular, demora en volver a su posición.
- > 39 sem: rígido, poco deformable, cartílago grueso, vuelve con rapidez a su posición.

Pelo:

- < 37 sem: pelo fino, aglutinado, difícil de separar.
- > 38 sem: pelo grueso, fácilmente individualizable.

Nódulo mamario:

- < 34 sem: no se palpa.
- 34 a 36 sem: 0,5 cm de diámetro.
- 37 a 38 sem: 0,5 a 1 cm de diámetro.
- > 39 sem: 1 cm de diámetro.
- Si el nódulo es pequeño, puede representar desnutrición fetal.

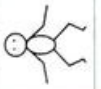
Genitales masculinos:

- < 36 sem: escroto pequeño con escasas arrugas, testículos en canal inguinal.
- 36 a 38 sem: escroto de tamaño intermedio con moderada cantidad de arrugas, testículos en escroto.
- > 38 sem: escroto pendular arrugado, testículos en escroto.

Genitales femeninos:

- < 36 sem: labios mayores rudimentarios, separados, sobresalen de los labios menores.
- 36 a 38 sem: labios mayores casi cubren a los menores.

Figura 5-3. Esquema de puntuación según signos neuromusculares y físicos para determinar EG según el método de Ballard expandido. La suma total debe relacionarse con la EG según la tabla adjunta.

Madurez neuromuscular	-1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ventana cuadrada (muñeca)	<90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Retroceso del brazo		180°	140°-180°	110-140°	90°-110°	<90°	
Ángulo poplíteo	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
Signo de la bufanda							
Talón a oído							

Madurez física	-1	0	1	2	3	4	5
Piel	Pegajosa friable transparente	Gelatinosa roja transparente	Lisa rosada venas visibles	Descamación superficial y/o erupción pocas venas	Surcos superficiales y descamación, áreas pálidas, venas escasas	Mayor descamación, surcos profundos, no se observan vasos	Piel arrugada se sale en placas
Lanugo	No	Escaso	Abundante	Fino	Áreas lampiñas	Sin lanugo	
Superficie plantar	Tamaño 40-50 mm -1 < 40 mm -2	< 50 mm sin surcos	Ligeras marcas rojas	Surcos transversos en 1/2 anterior	Surcos en 2/3 anterior	Surcos en toda la planta	
Botón mamario	Imperceptible	Apenas perceptible	Pequeña aréola plana, no se palpa tejido mamario	Aréola y pezón definidos, tejido mamario de 1-2 mm	Aréola granulada, borde elevado, tejido mamario de 3-4 mm	Pezón y aréola completos, tejido mamario de 5-10 mm	
Ojos y oídos	Párpados fusionados sueltos (-1) firmemente (-2)	Párpados abiertos pabellón plano permanece plegado	Pabellón blando con ligeras incurvaciones se endereza con lentitud	Pabellón bien incurvado, pero blando, se endereza con facilidad	Pabellón bien formado y firme, se endereza al instante	Pabellón firme con cartílago grueso y duro	
Genitales masculinos	Escroto plano y liso	Escroto vacío, arrugas finas	Testículos en canal inguinal, escasas arrugas	Testículos descendiendo, algunas arrugas	Testículos abajo, arrugas + +	Testículos pendulares, arrugas profundas	
Genitales femeninos	Clítoris prominente, labios planos	Clítoris prominente, pequeños labios menores creciendo	Clítoris prominente labios menores creciendo	Labios mayores y menores igualmente prominentes	Labios mayores grandes, cubren parcialmente a los menores	Labios mayores cubren completamente a los menores	

Rango de Madurez

Puntaje	Semanas
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

- > 38 sem: labios mayores cubren por completo a los menores. Puede haber leucorrea o pseudomenstruación.

Método de Dubowitz

Valora varios signos somáticos y neurológicos, es de mayor precisión, especialmente para los menores de 36 semanas, pero requiere mayor tiempo y que el examinador tenga experiencia para su realización. Da una aproximación de ± 2 semanas y debe efectuarse después de las 24 horas de nacimiento para descartar la influencia que el parto tiene en las respuestas neurológicas. A cada signo se le asigna un puntaje que puede ir desde 0 hasta 5, la suma de ellos da el puntaje total que es relacionado en un gráfico con la edad gestacional.

Metodo de Ballard

Estos autores abreviaron el método de Dubowitz a 6 criterios físicos y 6 neurológicos y recientemente fue readecuado para evaluar prematuros de extremo bajo peso 23 a 27 semanas, período en el cual el método de Dubowitz no puede evaluar. La confiabilidad de este método ha sido confirmada y al ser más breve facilita la evaluación especialmente de los niños enfermos. La Figura 5-3 muestra los esquemas con los criterios neurológicos y físicos con los puntajes correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Pediatrics. Statement of endorsement: timing of umbilical cord clamping after birth. Pediatrics 2013; 131:e1323.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg 1953; 32:260-67.

Ballard J, Novak K, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. J Pediatr 1979; 95:769.

Ballard JL, Khoury JC, Wedig K *et al*. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-23.

Barness LA. Manual of Pediatrics Physical Diagnosis. Year Book Medical Publishers, 1981.

Dubowitz L, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical Assesment of Gestational age in the Newborn Infant. J Pediatr1970; 77:1.

González A. Examen físico y evaluación de la edad gestacional. En: Tapia JL, González A. Neonatología. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH. Aortic blood pressure in normal newborn infants during the first 12 hours of life. Pediatrics 1969; 44:959-963.

Mahle WT, Newburger J, Matherne GP *et al*. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP. Pediatrics 2009; 124: 823-836.

Mariani G, Dik P, Ezquer A *et al*. Pre-ductal and post-ductal O_2 saturation in healthy term neonates after birth. J Pediatr 2007; 150: 418-421.

Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Elzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. Clin Perinatol 1999; 26:976-96.

Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J *et al*; on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation 2015;132(suppl 1):S204-S241.

Usher R, McLean F, Scott KE. Judgement of Fetal Age. Pediatr Clin North Am 1966;13:835.

TRAUMATISMO DEL PARTO

6

J. L. Tapia I. • M. J. Robles S.

Se entiende por traumatismo del parto diversas alteraciones y lesiones producto del parto o asociadas a maniobras médicas efectuadas durante este. Los traumatismos del parto graves son infrecuentes en la actualidad, afectando aproximadamente al 1% del total de recién nacidos vivos, debido a una mejoría en el manejo obstétrico en partos potencialmente difíciles. Generalmente el traumatismo se relaciona con presentaciones anormales del feto y por instrumentación del parto. Son factores de riesgo: primiparidad o gran multiparidad, presentación anormal, baja estatura materna, parto prolongado o muy rápido, oligoamnios, RN muy prematuro, macrosomía y parto múltiple

LESIONES EN LA PIEL

Con frecuencia pueden observarse eritema y equimosis. Pueden también observarse petequias localizadas (en caso de dudas debe controlarse coagulación, en especial recuento de plaquetas). No son raras las laceraciones accidentales por bisturí en cesáreas, generalmente son superficiales y curan afrontando los extremos.

TRAUMATISMOS EN CABEZA Y CUELLO

Máscara equimótica

Es producto del éstasis venoso por compresión de los vasos del cuello, habitualmente por circulares de cordón. Se manifiesta por la presencia de un color violáceo de la cara acompañado de petequias (se puede confundir con cianosis). El pronóstico es muy bueno y no requiere tratamiento.

Bolsa serosanguínea

Consiste en edema difuso de la zona de presentación de cuero cabelludo que sobrepasa las líneas de sutura. No requiere tratamiento y desaparece espontáneamente en 24 a 48 h. No presenta complicaciones.

Cefalohematoma

Existen dos variedades:

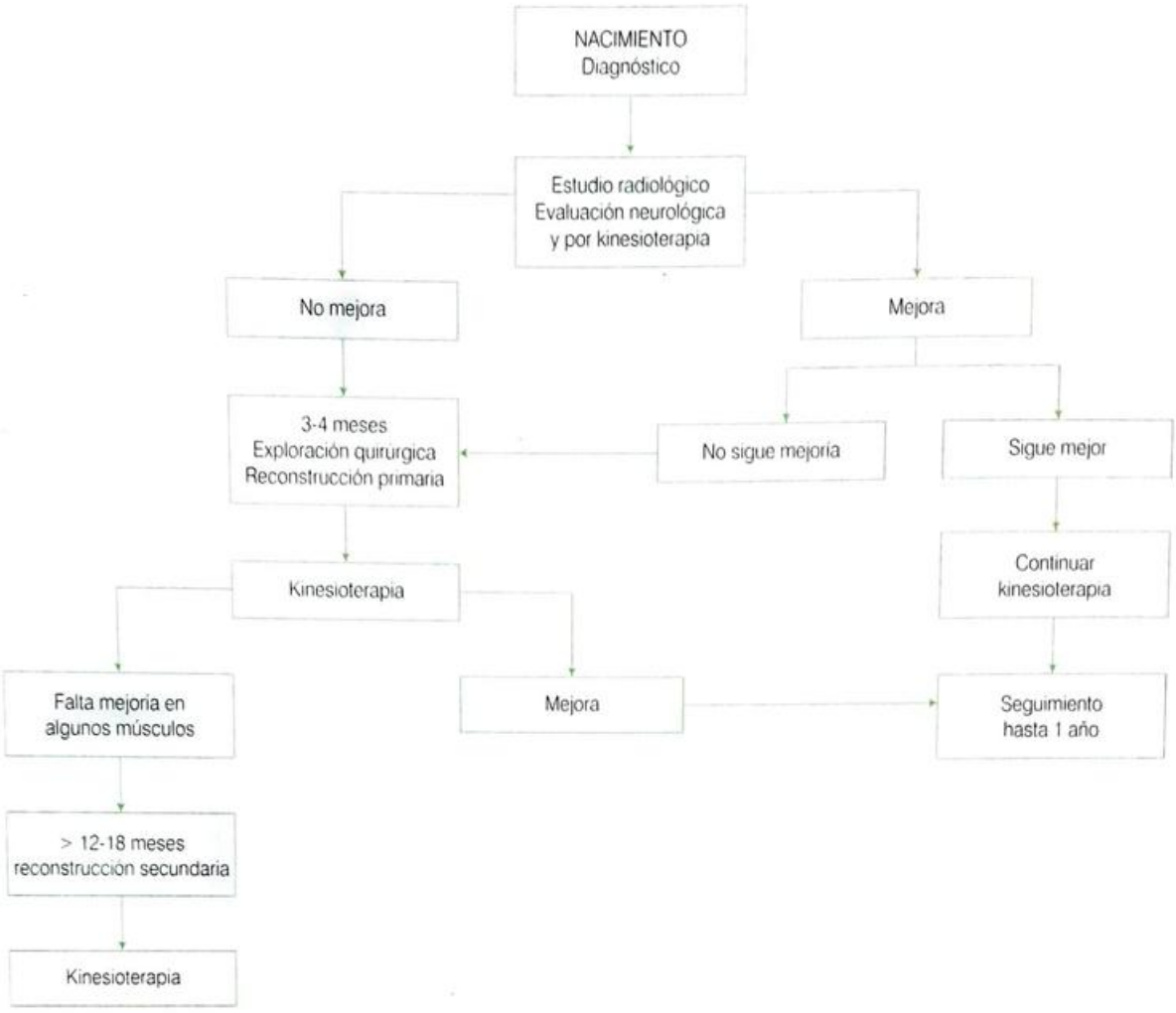
- **Subperióstico.** Consiste en una hemorragia subperióstica que afecta a los huesos craneanos. Ocurre en alrededor del 2% de los RN, siendo el parietal el más frecuente. Se presenta como un aumento de volumen a tensión que no sobrepasa los límites de las suturas (Figura 6-1). Su evolución es habitualmente benigna, reabsorbiéndose en pocos meses sin presentar síntomas en el recién nacido. En hasta el 5% se asocia a fractura de cráneo, que es habitualmente lineal y no deprimida, por lo que no requiere tratamiento. Por tanto, la indicación de neuroimagen en estos pacientes debe realizarse solo si presenta síntomas, como: apnea, convulsiones, focalización, fontanela a tensión o hundimiento de los huesos de cráneo. Los cefalohematomas, especialmente los de mayor tamaño, son causa de hiperbilirrubinemia.
- **Subaponeurótico o subgaleal.** Consiste en una hemorragia que se produce al desprenderse la aponeurosis epicraneana. Por tanto, sobrepasa las líneas de suturas y puede contener un gran volumen de sangre. Es potencialmente grave, pudiendo llevar a anemia aguda y *shock*. También puede producir hiperbilirrubinemia. Deben controlarse pruebas de coagulación, que pueden estar alteradas como evento primario o secundariamente. El tratamiento contempla la reposición rápida del volumen sanguíneo y si es necesario corregir factores de coagulación, si existe *shock* de acuerdo a Capítulo 48: *Shock*.

Fractura de cráneo

Son generalmente consecutivas a partos prolongados o difíciles, con contacto repetido de cabeza con estructura ósea de pelvis materna. También se asocian al uso de fórceps, aunque pueden presentarse en partos espontáneos.

La mayoría compromete los huesos parietales, son lineales y acompañan a un cefalohematoma. Las fracturas lineales no dan síntomas y no requieren tratamiento. Las fracturas

Figura 6-1. Esquema de tratamiento sugerido para parálisis braquial. (Adaptado de: Shenaq *et al*, 2005)



deprimidas, habitualmente secundarias a instrumentación, son visibles o palpables y similares a una abolladura de pelota de *ping-pong*. La mayoría no requiere tratamiento, pero si son mayores de 2 cm o con síntomas, requieren evaluación de neurocirujano para decidir conducta. Se debe efectuar una TC cerebral para descartar la presencia de fragmentos óseos intracerebrales u otras lesiones.

Las fracturas de base de cráneo, rarísimas, casi siempre se acompañan de hemorragia severa por desgarro de senos venosos subyacentes. Pueden producir *shock*, alteraciones neurológicas y pérdida de líquido cefalorraquídeo (LCR) sanguinolento por oídos y nariz. Suelen requerir reposición de sangre, y si hay rinorrea y otorrea de LCR, debe administrarse antibióticos para prevenir infección secundaria de meninges. Las fracturas basales son de mal pronóstico; los sobrevivientes tienen elevada incidencia de secuelas neurológicas.

Hemorragia subdural y hemorragia subaracnoidea

Ver Capítulo 52: *Otras lesiones del SNC en el RN* y Capítulo 53: *Estimulación temprana*.

Lesión del músculo esternocleidomastoideo (tortícolis)

La lesión se originaría por una compresión intrauterina del músculo que finalmente conduciría a una fibrosis y contractura muscular. Generalmente al inicio se aprecia una masa palpable en la zona, aunque puede no haber masa. Más tarde se manifiesta por la posición de la cabeza inclinada sobre el músculo contracturado, lo que aparece en las primeras semanas de vida (en promedio a los 24 días de edad). Puede producir una asimetría de la cara.

Con las medidas de fisioterapia adecuadas, el tortícolis suele resolverse hacia los primeros meses de edad. Los casos más severos y que no mejoran pasados los 6 meses son candidatos a cirugía. Algunos aconsejan estudio con imágenes.

Traumatismo ocular

Son comunes el edema y equimosis palpebral, especialmente en presentaciones distócicas y uso de fórceps. También es muy frecuente la hemorragia subconjuntival, aun en partos normales. No requiere de tratamiento, absorbiéndose espontáneamente en 1 a 2 semanas.

Lesiones nasales

La dislocación del *septum* nasal puede ocurrir en hasta el 0,6% al 0,9% de los partos. Se presenta como obstrucción de la vía aérea superior junto a una asimetría nasal. Se recomienda realizar una reducción por especialista en los 3 primeros días.

LESIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO Y MÉDULA ESPINAL

Generalmente producidas por presión excesiva contra el promontorio sacro materno o por compresión de una rama del fórceps.

Lesión del nervio facial

Se describen dos variedades:

- **Lesión central.** No hay evidencia de lesión traumática en la cara. Parálisis espástica de mitad inferior de cara, lado paralizado liso y tumefacto. Pliegue nasolabial ausente, comisura bucal caída. Al llanto, la boca se desvía hacia el lado sano. No hay compromiso de frente y párpados.
- **Lesión periférica.** Puede existir evidencia de traumatismo facial y parálisis flácida. Se compromete toda la hemicara. En reposo el único signo puede ser el ojo persistentemente abierto en el lado afectado. Al llanto, hallazgos iguales a lesión central, pero con compromiso de frente (lisa en lado afectado) y párpados. Puede haber lesión de una rama periférica del nervio facial, en el cual la parálisis se limita a frente, ojo o boca.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con agenesia nuclear (síndrome de Mobius) que generalmente es bilateral y se asocia a anomalías de oído, paladar, lengua, mandíbula y otros huesos; y con ausencia congénita o hipoplasia de músculos faciales generalmente asociada a otras anomalías. Otros síndromes que se han asociado a parálisis facial no traumática son el de Goldenhar, Poland, Di George, trisomías 13 y 18.

El tratamiento consiste en la protección del ojo abierto con parches y gotas de lágrima artificial. La mayoría de los casos se resuelve espontáneamente en un par de semanas. Si pasado ese lapso no hay mejoría, hacer interconsulta con neurólogo para decidir estudio y conducta. Pruebas electrodiagnósticas pueden ser de utilidad pronóstica.

Lesión de médula espinal

Son muy raras en la actualidad, porque generalmente no se efectúan maniobras que se le asocien, especialmente la versión interna y extracción en la presentación podálica. Otros factores predisponentes son la presentación de cara y frente, distocia de hombros, prematuridad y parto precipitado. Las regiones más frecuentes afectadas son la cervical y la torácica superior.

Los hallazgos físicos varían según lugar de lesión:

- **Lesión cervical alta o de troncoencefálico.** Generalmente con gran depresión respiratoria, *shock* e hipotermia. Fallecen rápidamente sin llegar a presentar signos neurológicos.
- **Lesión cervical alta o media.** Al nacer, hay apariencia normal o signos similares a lesión anterior. Depresión respiratoria se suele complicar con neumonía. Primer síntoma puede ser retención urinaria. Después de varios días, aparecen flacidez e inmovilidad de extremidades inferiores. Hay anestesia en mitad inferior del cuerpo y plexo braquial comprometido en el 20% de casos.
- **Lesión de C8, T1 o más baja.** Sobreviven por períodos largos y hay secuelas neurológicas permanentes. Tendencia a úlceras de decúbito, atrofia muscular, contracturas severas y deformidades óseas. Infección urinaria recurrente y neumonías frecuentes.
- **Lesión medular parcial.** Signos neurológicos sutiles de espasticidad que representarían parálisis cerebral. Se acompaña de accidentes cerebrovasculares ocasionales.
- **La resonancia magnética es el estudio de elección.** En el tratamiento es necesaria la intervención de neurólogos, neurocirujanos, kinesiólogos, urólogos, ortopedista. El pronóstico depende de la severidad de lesión, en general es malo.

Lesión de plexo braquial

Incidencia de entre el 0,1% y el 0,2% de nacimientos. Se manifiesta por parálisis o paresia de los músculos de extremidad superior secundaria a traumatismo mecánico de raíces espinales entre 5ta cervical a 1ra torácica. Dentro de los factores de riesgo para sospecharla el más significativo es IMC materno > 30.

Según el sitio de lesión, hay tres variedades:

- **Parálisis de Duchenne Erb o de la porción superior del brazo** (afecta la 5ta y 6ta raíz cervical). Es la más común; brazo en aducción y rotación interna, codo extendido, antebrazo en pronación y muñeca flexionada. Reflejo de Moro abolido y prehensión palmar intacta.
- **Parálisis de Klumpke o de la porción inferior al brazo** (lesión de 8va cervical y 1ra torácica). Es muy rara. Falta prehensión palmar.
- **Parálisis total de extremidad.** Compromete todo el plexo braquial. Un poco más frecuente que la parálisis de Klumpke. Extremidad entera flácida con todos los reflejos abolidos. El diagnóstico diferencial es con lesión cerebral o lesión ósea o de tejidos blandos del hombro o porción superior del brazo. Es aconsejable realizar estudio radiológico de hombro y porción superior del brazo para detectar lesión ósea, y de tórax para descartar lesión de nervio frénico. El tratamiento consiste en: movimientos pasivos que deben posponerse hasta que se resuelva el edema de nervio (7 a 10 días) y uso de férula, que previene contractura de muñeca y dedos.

En cuanto al pronóstico es difícil de predecir grado de recuperación en período neonatal inmediato. Una mejoría franca en una a dos semanas hace pensar en una función prácticamente normal. La persistencia de síntomas a los 6 meses es de mal pronóstico. En general la parálisis de Erb se resuelve antes del primer año de vida, con síntomas que

pueden persistir en el 5% a 8% del total de RN afectados. La parálisis de porción inferior de brazo tiene peor pronóstico y los síntomas solo se resuelven antes de un año en aproximadamente el 40% de los niños afectados. La opción quirúrgica y su oportunidad no generan consenso. En Figura 6-1 se puede ver diagrama de flujo recomendada en centro de Texas, en que se considera la opción quirúrgica luego de 3 a 4 meses. Esta es una cirugía difícil, por lo cual dependerá de la experticia local en esta área. Debido a las probables secuelas funcionales se ha convertido en un diagnóstico controvertido desde el punto de vista médico legal. Es importante la sospecha clínica, en diagnóstico y la adecuada conversación con los padres. Además es aconsejable derivar al equipo de neurorehabilitación para kinesiterapia motora precozmente.

Lesión de nervio frénico

Ocasiona parálisis diafragmática y dificultad respiratoria. En la radiología el diafragma aparece ascendido, la ecografía suele confirmar el diagnóstico. Rara vez es lesión aislada, ½ de todos los casos se asocia a parálisis de Duchenne Erb.

La mayoría mejora espontáneamente en algunas semanas. Puede ser útil ver respuesta a estimulación eléctrica.

Los aspectos principales del tratamiento son: posición del RN sobre lado afectado, oxigenoterapia/CPAP según necesidad, iniciar alimentación por SNG, uso de antibióticos si hay infección pulmonar agregada, ventilación mecánica en caso de lesión bilateral, considerar cirugía (plicatura o escisión de diafragma) si hay dificultad respiratoria en aumento o no se recupera la función diafragmática después de 1 mes.

FRACTURAS DE HUESOS LARGOS

Fractura clavicular

Su incidencia varía entre 0,4% y 2% de los RN. Se asocia a macrosomía y parto con dificultad en la salida de los hombros (distocia de hombros). A veces se escucha un crujido en ese momento. Cuando la fractura es total, el diagnóstico es más fácil, pudiendo observarse una deformidad y palparse una crepitación ósea. Si la fractura es de tallo verde, puede sospecharse ante la presencia de otros signos que suelen acompañarla, como son dolor en la movilización del brazo del lado afectado y Moro asimétrico. Además existen factores de riesgo para fractura de clavícula: macrosomía fetal, > edad de la madre, diabetes gestacional y EG >37 semanas que nos obligan a sospecharla. Más tardíamente puede palparse un callo óseo. El pronóstico es bueno, generalmente no es necesario efectuar una inmovilización, aunque algunos la aconsejan para la fractura total. Se recomienda movilizar con suavidad el brazo para evitar el dolor.

Fractura de húmero y fémur

Son fracturas mucho menos frecuentes que la clavicular y son consecuencias de extracción dificultosa de extremidades. El diagnóstico se realiza por la presencia de inmovilidad de la extremidad afectada, dolor, crepitación y deformación ósea. Estas fracturas requieren inmovilización.

TRAUMATISMO ABDOMINAL

Hematoma subcapsular hepático

Se produce en partos laboriosos en que se puede desgarrar el parénquima hepático, acumulándose sangre bajo la cápsula de Glisson. Este hematoma puede romperse bruscamente, produciendo hemoperitoneo. El cuadro clínico se caracteriza por aparición más o menos brusca de anemia y/o *shock*, distensión abdominal y hepatomegalia. Son de ayuda diagnóstica la ecografía abdominal y la paracentesis si existe hemoperitoneo.

El tratamiento es el de un *shock* hipovolémico por hemorragia (Capítulo 48: *Shock*).

Hemorragia renal y/o suprarrenal

Se debe sospechar ante la presencia de masas abdominales palpables, más el antecedente de un parto con extracción dificultosa, especialmente con presentación podálica. La ecografía es de gran ayuda diagnóstica. En casos de hemorragia bilateral masiva se puede producir insuficiencia suprarrenal aguda, lo cual es raro.

BIBLIOGRAFÍA

Annemieke J. Brouwer. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study. Neuroradiology 2010; 52:567-76.

Asma Basha. Birth-associated long-bone fractures. Int J Gynaecol Obstet 2013; 123:127-30.

Beall MH. Clavicle fracture in labor: Risk factors and associated morbidities. J Perinatol 2001; 21:513-15.

Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. Is it possible to reduce obstetrical brachial plexus palsy by optimal management of shoulder dystocia? Ann NY Acad Sc 2010; 1205:135-43.

Laix RG, Donn SM. Immediate management of the traumatized infants. Clin Perinatol 1983; 10:487.

Gresham EL. Birth trauma. Pediatr Clin North Am 1975; 22:317.

Kim HM, Kwon SH, Park SH, Kim YS, Oh KW. Intracranial hemorrhage in infants with cephalohematoma. Pediatr Int 2014; 56:378-81.

Lurie S. Risk factors for fractured clavicle in the newborn. J Obstet Gynaecol 2011; 37:1572-74.

Mangurten HH. Birth injuries. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Neonatal-perinatal medicine. Philadelphia: Saunders, 2015.

Mehta SH. What factors are associated with neonatal injury following shoulder dystocia? J Perinatol 2006; 26:85-88.

Shenaq SM, Armenta AH, Roth FS, Lee RT, Laurent JP. Current management of obstetrical brachial plexus injuries at Texas Children's Hospital Brachial Plexus Center and Baylor College of Medicine. Semin Plast Surg; 2005;19: 42-55.

Uhing MR. Management of birth injuries. Pediatr Clin North Am 2004; 51:1169-86.

RECIÉN NACIDO MENOR DE 1.500 G AL NACER: ENFOQUE GENERAL

7

J. L. Tapia L. • M. J. Robles S. • A. González M.

Al mejorar progresivamente la atención materno-infantil la sobrevida de los RN de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) o menor de 1.500 g ha mejorado importantemente, alcanzando valores sobre el 85% en países desarrollados. En nuestra región, si bien también ha mejorado, es de aproximadamente el 75% y en la actualidad estos niños ocupan gran parte de los días cama de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. En un estudio regional, el promedio de estadía hospitalaria de los RNMBPN sobrevivientes fue de 59 días. La incidencia de RNMBPN es variable, oscila en alrededor del 1% al 1,5% de los nacidos vivos, describiéndose un discreto aumento en los últimos años. En Chile, entre los años 1995 y 2000 fue del 0,9%, mientras que el año 2011 fue del 1,3%. En nuestra unidad, ha oscilado entre el 1,7% a 2% de los RN vivos en los últimos 20 años. A medida que la mortalidad infantil (MI) decrece, el componente de mortalidad neonatal (MN) tiene mayor importancia, en especial, aumenta el impacto de la mortalidad del < 1.500 g. En Chile la MI en 1984 fue de 19,6 por mil nacidos vivos, la MN fue de 9,2 (46,9% de la MI) y los RN < 1.500 g contribuyeron con cerca del 25% de la MI. En 1995, la MI y MN en Chile disminuyeron a 11,3 y 6,1 por mil respectivamente y el < 1.500 g contribuyó al 40,7% de la MN, al 7,5% de la MI tardía y al 24,5% de la MI total. Más recientemente, en el año 2014, la MI alcanzó 7,2 por mil, la MN 5,2 (72% de MI) y el < 1.500 g fue responsable de cerca del 50% de las muertes neonatales y cerca de un tercio de la MI, de ahí su relevancia.

La Tabla 7-1 muestra la evolución de la sobrevida en este grupo, en nuestra unidad, entre los años 2005 y 2014. Los datos de sobrevida en < 1.500 g debieran indicarse según tramos de peso de nacimiento y edad gestacional (EG). La Figura 7-1 muestra la morbilidad y sobrevida según EG en nuestro centro.

Tabla 7-1. Mortalidad en <1.500 g según rango de peso de nacimiento (Unidad de RN Universidad Católica de Chile. Años 2001-2014)

Mortalidad 2001 a 2014 - Según rango de peso (100 g)						
Peso Rangos (100 g)	No		Sí		Total	
	N	%	N	%	N	%
501-600	12	42,9%	16	57,1%	28	100%
601-700	24	63,2%	14	36,8%	38	100%
701-800	33	86,8%	5	13,2%	38	100%
801-900	44	88,0%	6	12,0%	50	100%
901-100	36	83,7%	7	16,3%	43	100%
1.001-1.100	42	93,3%	3	6,7%	45	100%
1.101-1.200	50	87,7%	7	12,3%	57	100%
1.201-1.300	59	96,7%	2	3,3%	61	100%
1.301-1.400	61	95,3%	3	4,7%	64	100%
1.401-1.500	80	92,0%	7	8,0%	87	100%
Total	441	86,3%	70	13,6%	511	100%

Figura 7-1. Mortalidad y morbilidades más importantes según EG. Unidad de RN Universidad Católica de Chile. Años 2001-2014.

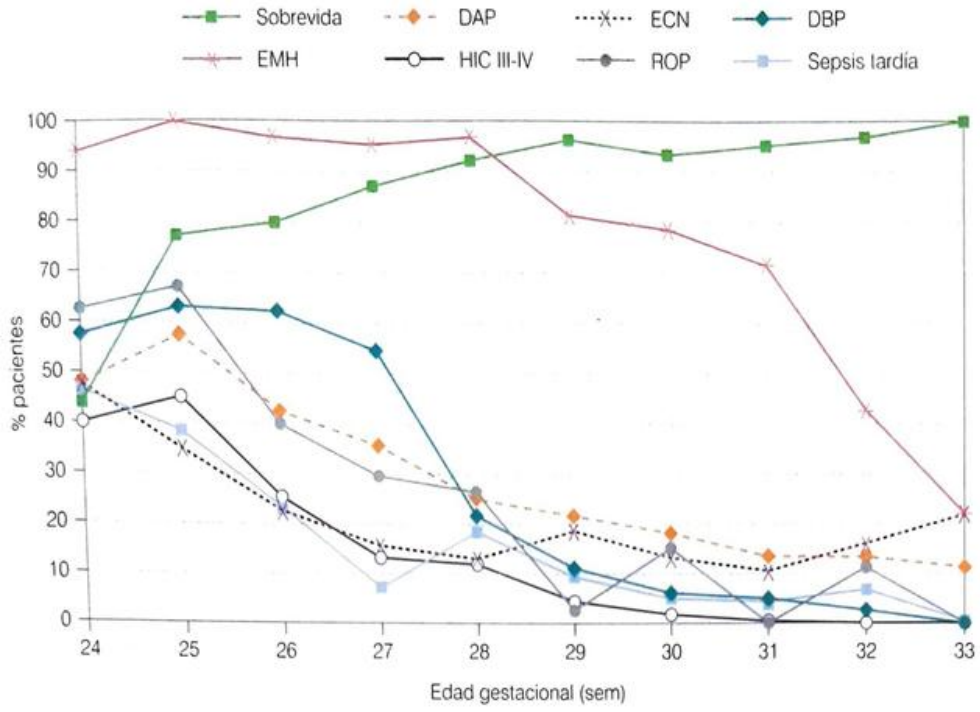


Tabla 7-2. Cartilla que ilustra la incidencia de morbilidad global y según semanas de edad gestacional en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento en los centros de la Red Neonatal Neocosur, entre enero de 2001 y diciembre de 2011

Semanas	Displasia broncopulmonar	Enterocolitis necrotizante	Leucomalacia periventricular	Retinopatía del prematuro	Hemorragia intraventricular grado III y IV
	Incidencia IC95%	Incidencia IC95%	Incidencia IC95%	Incidencia IC95%	Incidencia IC95%
24-24+6	64% (57-72)	25% (18-31)	9% (4-13)	79% (72-86)	24% (17-30)
25-25+6	61% (55-67)	20% (15-24)	8% (5-11)	71% (65-76)	18% (14-23)
26-26+6	47% (43-52)	14% (11-17)	6% (4-9)	57% (53-62)	13% (10-16)
27-27+6	38% (35-42)	13% (11-16)	6% (4-7)	43% (39-47)	11% (8-13)
28-28+6	25% (22-28)	9% (7-11)	7% (5-8)	29% (26-32)	7% (5-8)
29-29+6	21% (18-23)	10% (8-11)	4% (2-5)	22% (19-24)	6% (5-7)
30-30+6	12% (10-14)	9% (7-10)	3% (2-4)	18% (16-20)	4% (3-5)
31-31+6	10% (8-12)	9% (7-11)	2% (1-3)	18% (15-20)	3% (1-4)
TOTAL	25% (24-26)	11% (10-12)	5% (4-5)	31% (30-32)	7% (7-8)

CUIDADOS GENERALES

Es fundamental en este grupo de pacientes, especialmente en los menores de 1.000 gramos, intentar una consejería antenatal con los padres. Si bien, la mortalidad en este grupo ha disminuido en los últimos años, la morbilidad se mantiene elevada. En la Tabla 7-2 se muestra el riesgo de morbilidad severa según EG en datos de la Red Neocosur. Es importante mencionar a los padres los riesgos de secuelas severas (idealmente con los resultados de cada centro). En la última guía de reanimación, para aquellos pacientes en el límite de la viabilidad, se aconseja acordar con los padres respecto de las maniobras de reanimación, estableciendo límites éticos en la misma.

Al mismo tiempo, debe coordinarse con el equipo de obstetricia a modo de ofrecerle las mejores posibilidades con estrategias probadamente demostradas como corticoides antenatales. La administración de sulfato de magnesio (SMg) a la madre se ha asociado con menor riesgo de parálisis cerebral (PC) y disminución en lesiones cerebrales ecográficas en los

RNMBP, aunque para el resultado combinado en PC/muerte el efecto no es tan claro y en seguimiento a edad escolar los beneficios se pierden parcialmente. No se ha encontrado efectos laterales adversos excepto, en un estudio que muestra un aumento de perforación intestinal espontánea asociado con uso de SMg antenatal en < 25 semanas. No existe total consenso en su uso y no está bien determinada la dosis de carga (4 a 6 g) y si requiere mantención. En nuestro centro se emplea frecuentemente en dosis de 4 g sin mantención en embarazos de < 32 semanas.

La evidencia respecto de cuál es la mejor vía de parto para el RNMBPN es controversial. Un estudio de la Red Neocosur encontró una menor incidencia de HIV severa en RN únicos, en posición cefálica, entre las 24 y 25 semanas nacidos por cesárea asociado a corticoide antenatal. A EG mayores se encontró que el factor protector de muerte/ HIV severa más relevante es el corticoide antenatal.

Otra de las prácticas más utilizadas durante los últimos años es el clampeo tardío de cordón definido como el que se produce entre los 30 y 120 segundos. Este se ha relacionado con una menor necesidad de transfusiones, mayor estabilidad hemodinámica, menor incidencia de HIV (en todos sus grados) y menor riesgo de enterocolitis necrotizante. Sin embargo, en metaanálisis más reciente no se asoció a disminución de esas morbilidades.

Todos los RNMBPN deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos neonatales terciarios, provistas de equipos que permitan una monitorización estricta de sus parámetros cardiorrespiratorios, hemodinamia y brindar el apoyo respiratorio que el RN necesite, y con personal tanto médico como de enfermería altamente especializado. Por esto, cuando se enfrenta una amenaza de parto prematuro de muy bajo peso debe intentarse el nacimiento en un centro terciario (derivación o transporte materno).

Depresión cardiorrespiratoria al nacer. En la Red Neocosur, el 23% de los RNMBPN presentan un test de Apgar ≤ 3 al minuto de vida y el 8% ≤ 3 a los 5 minutos, por lo tanto, es muy importante la presencia de personal capacitado para realizar una reanimación completa, incluida intubación endotraqueal en la sala de partos (Capítulo 13: *Reanimación neonatal*). Debe evitarse la intubación innecesaria, favoreciendo para aquellos pacientes con adecuado esfuerzo respiratorio el uso precoz de CPAP (Capítulo 38: *CPAP*). Para la ventilación manual, si es requerida, se puede utilizar un dispositivo que permita administrar PEEP y limitar la presión inspiratoria como lo es el reanimador de pieza en T (Neopuff® o símil). Si se requiere de intubación y ventilación en la sala de partos, las presiones empleadas deben ser las menores posibles, ya que volúmenes corrientes y/o presiones excesivas dañan los pulmones inmaduros. En la actualidad se recomienda comenzar la reanimación del RNMBPN con 21%-30% de oxígeno, aunque datos recientes sugieren en los más inmaduros comenzar con al menos 30%, y luego titulando según las metas de saturación preductal y frecuencia cardíaca. Lo antes posible debe instalarse un monitor de SaO_2 para ajustar la FiO_2 a lo necesario. No se recomienda el uso de bicarbonato dado el mayor riesgo de hemorragia intracraneana en este grupo.

Alteración en termorregulación. En este grupo de pacientes debe vigilarse la temperatura, especialmente en los menores de 1.250 gramos en quienes se recomienda recibirlos en la sala de partos calefaccionada a 24 °C, con cobertura estéril (bolsa plástica). Esta debe mantenerse durante la reanimación y/o estabilización del paciente, además del calor radiante para asurar normotermia y disminuir las pérdidas insensibles. Una vez estabilizados, deben trasladarse empleando incubadora de transporte (Capítulo 9: *Termorregulación*). El uso de calefactor radiante debe reservarse solo para los casos más graves, en los que se planea efectuar varios procedimientos invasivos. En caso contrario se recomienda emplear incubadora con servocontrol y alta humedad.

Cuidado de la piel. La piel del RNMBPN, en particular la del menor de 1.000 g, es muy fina y delicada, al tener una epidermis muy poco desarrollada, en especial el estrato córneo. Esto la hace susceptible de erosiones, infecciones y grandes pérdidas insensibles de agua. Para protegerla se emplea incubadora de alta humedad, al menos los primeros 7 a 10 días de vida. Afortunadamente, se produce una aceleración en la maduración de la epidermis y hacia las 2 semanas de edad, se asemeja a la del RN de término. Es importante el cambio de posiciones y la rotación de la cabeza para evitar escoriaciones; también solemos emplear piel de cordero, aunque no se puede usar con alta humedad porque se moja. No se recomienda el uso de emolientes a menos que no se disponga de incubadoras de alta humedad. En los de extremo bajo peso de nacimiento (< 1.000 g), tampoco se recomienda el uso de electrodos durante las primeras 2 semanas de vida, evitar el exceso de uso de telas adhesivas y los removedores.

Ictericia. Considerar el empleo profiláctico de fototerapia desde el nacimiento en este grupo si existen hematomas, equimosis u otros factores de riesgo; o bien al alcanzar la bilirrubina un valor de 4 a 5 mg (requiere de controles seriados de bilirrubina al menos c/12 h inicialmente). Con estas medidas se disminuye la probabilidad de exanguinotransfusión (Capítulo 57: *Hiperbilirrubinemia neonatal*).

Hipo e hiperglicemia. Comenzar lo antes posible fleboclisis con carga de glucosa 4 a 6 mg/kg/min, idealmente asociada con nutrición parenteral precoz o, de no contar con disponibilidad de la misma en el primer día de vida, iniciar aminoácidos a 2 g/kg/día con normoglicemia. Ajustar con destrostix o glicemia y glucosuria seriados. Sugerimos controlar la glicemia 1 a 2 h luego de comenzar la fleboclisis, y c/4 a 6 h en las primeras 24 h; la glucosuria, cada vez que la glicemia sea mayor de 90 mg y cada 24 horas mientras esté con NP o cargas de glucosa > 6 mg/kg/min.

Hipocalcemia. No se recomienda la administración en forma preventiva de calcio, aunque sí debe tratarse si se

pesquisa hipocalcemia (45 a 90 mg/kg de calcio elemental) (Capítulo 20: *Trastornos del calcio, fósforo y magnesio*). No recomendamos su infusión por vía periférica por riesgos de extravasación. Se puede fraccionar en bolos, monitorizando la frecuencia cardíaca o suministrarlo mediante nutrición parenteral precoz.

Balance hídrico. Es fundamental un control estricto del balance hídrico en los primeros 5 días como mínimo y a lo menos cada 12 h. Existe consenso en cuanto a mantener una restricción hídrica relativa los primeros días de vida. Un exceso de líquidos se ha relacionado a mayor incidencia de *ductus* persistente y a peor evolución respiratoria y neurológica, con mayor riesgo de hemorragia intraventricular. El objetivo es llegar a una pérdida de peso no inferior al 10% respecto del peso de nacimiento, pero no mayor al 15% por el riesgo de deshidratación. Esto equivale a una pérdida del 2% al 3% diario en los primeros 5 días de vida. Los elementos más utilizados para evaluar el balance hídrico son el peso y sodio plasmáticos que deben evaluarse al ingreso y el peso c/12 h, y a lo menos diariamente electrólitos en plasma durante los primeros días de vida, ya que con frecuencia se pueden producir alteraciones como hiper o hiponatremia e hiperkalemia. La medición de la densidad urinaria también puede ser de utilidad. (Capítulo 68: *Problemas hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base*). La siguiente pauta práctica puede ser útil:

Día 1:

- Aporte basal 60 a 80 mL/kg/día

Día 2 a 5:

- Aumentar 20 mL/kg/día con pérdida de peso hasta el 2% al 3%/día. Además, aumentar 10 mL/kg/día por cada 1% de pérdida de peso > al 3%/día
- Con peso estacionario mantener aporte
- Con ganancia de peso restringir 10 a 20 mL/kg/día
- Otros parámetros a considerar:
  - Sugieren aumentar aporte: diuresis < 0,5 mL/kg/h en últimas 12 h; natremia > 150 mEq/L
  - Sugieren restringir aporte: natremia < 130 mEq/L
  - En casos discordantes predomina el peso para decidir indicaciones

Electrólitos (Na^+ y K^+). Aportar:

- Día 1: 0 mEq/kg/día
- Día 2: 1 a 2 mEq/kg/día
- Día 3: 2 a 3 mEq/kg/día

En el menor de 1.000 g postergamos el aporte de electrólitos hasta el tercer día, ya que poseen una mayor cantidad de agua libre. El aporte de electrólitos debe guiarse por el nivel de electrólitos en plasma y su relación con el balance hídrico.

Función renal. El riñón inmaduro tiene funciones limitadas, por lo cual debe controlarse en especial los primeros días de vida y particularmente si recibe tratamiento potencialmente nefrotóxico como indometacina, aminoglicósidos y otros.

Nutrición. La nutrición ha adquirido un papel cada vez más relevante (Capítulo 17: *Nutrición y alimentación del recién nacido*). Al inicio generalmente se indica dieta cero oral durante las primeras 12 a 24 h de vida (para observar estabilización y por posibilidad de aparición de problemas respiratorios). Sin embargo, existen estudios recientes que sugieren el inicio precoz de estímulo trófico con calostro. Después alimentación enteral en pequeños volúmenes de acuerdo al Capítulo17, idealmente con leche de la propia madre. En PEG severos, en especial con evidencias de Doppler alterado prenatal, nuestra recomendación es iniciar con leche materna en forma exclusiva, después de 48 a 72 horas. Idealmente iniciar nutrición parenteral desde el primer día, en especial en el < 1.000 g. Si no es factible, agregar aminoácidos 2 g/kg/día al suero glucosado con control de glicemias normales.

Enfermedad de membrana hialina (EMH). Es importante enfatizar el empleo de corticoide prenatal en la prevención de la EMH. La recomendación actual, en prematuros de MBPN que nacen con adecuado esfuerzo respiratorio y no requieren reanimación, es el uso de CPAP profiláctico o precoz, con presiones de 5 a 6 cmH_2O y FiO_2 necesaria para lograr metas de saturación. Una vez estabilizado, el objetivo es alcanzar saturaciones preductales entre el 90% y el 95% (Capítulo 37: *Oxigenoterapia*). El empleo de surfactante exógeno debe evaluarse en forma continua en función de los requerimientos de oxígeno y condición clínica (Capítulo 43: *Surfactante exógeno*). La sedación debe ser con cautela y no se recomienda su empleo de rutina en el RNMBPN.

Apnea. El monitor cardiorrespiratorio es mandatorio en este grupo, y se indica aminofilina o cafeína si presentan apnea y siempre pre-extubación (Capítulo 25: *Apnea*).

Hemorragia intracraneana (HIC) - leucomalacia periventricular (LPV). La administración de corticoide prenatal disminuye la incidencia de HIC (Capítulo 51: *Hemorragia intracraneana - leucomalacia periventricular*). Otras medidas posiblemente preventivas son: el manejo cuidadoso del aporte líquido y de cualquier expansor de volumen circulatorio, evitando cambios bruscos de volemia, presión arterial y osmolaridad: monitorizar y mantener PA estable; evitar períodos de hipoxemia y de hipo (< 40) e hipercarbia excesiva (> 60). El empleo profiláctico de indometacina en RN < 1.250 g para disminuir la incidencia de HIC severa es controversial. En nuestra unidad, la empleamos decidiendo caso a caso, generalmente en los menores de < 1.000 g con SDR, especialmente de sexo masculino y si es que no recibió corticoide prenatal, según el score disponible en www.neocosur.org. Intentamos evitarla en los RN PEG, en particular con Doppler prenatal alterado, por las eventuales repercusiones en la perfusión intestinal.

Menos conocidos son los factores que intervienen en el desarrollo de LPV, pero se ha relacionado con inflamación, infecciones, hipoxia-isquemia, hipo e hipercarbia.

Alteraciones hemodinámicas. Con frecuencia se producen alteraciones hemodinámicas en este grupo, tanto por su condición de inmadurez y bajo peso, como por las patologías que los pueden afectar y sus terapias. Por otra parte, el ideal es mantener una estabilidad hemodinámica para evitar complicaciones cerebrales, tal vez enterocolitis, etc. Además de la evaluación clínica (color, actividad, perfusión periférica), se monitoriza PA. Para definir hiper o hipotensión nos guiamos por la Tabla 7-3.

Tabla 7-3. Presión arterial media (mmHg) en RN según horas de vida y EG. (Adaptado de: Sahni M, Jain S, 2016)

	Horas de vida						
semanas	0	12	24	36	48	60	72
23 – 26	24	25	26	27	28	29	30
27 – 32	30	31	32	33	34	35	36
33 – 36	36	37	38	39	40	41	42
>37	43	44	45	46	47	48	49

El objetivo es mantener presiones medias arteriales según la EG (primeros días de vida PAM mínima aceptable es equivalente a EG). Idealmente, monitoreo invasivo de presión arterial mediante el uso de catéter de arteria umbilical. Si se evidencia hipotensión, administrar bolo de suero fisiológico de 10 mL/kg, recordando que, a diferencia de otras edades pediátricas, la hipovolemia, excepto en casos fundamentados como desprendimiento de placenta normoinserta o cualquier condición de sangrado activo, no cumple un rol fundamental en el manejo. Si no responde, se sugiere administrar dobutamina (10 a 20 µg/kg/min) para las primeras 24 horas de edad. Post 24 horas, dopamina (5 a 10 µg/kg/min) y titular dosis, aumentar hasta 20 µg/kg/min. Si persiste hipotensión, considerar agregar dobutamina o epinefrina (0,1 a 0,5 µg/kg/min). En hipotensión refractaria, considerar emplear hidrocortisona en dosis de insuficiencia suprarrenal, con una dosis de carga de 2 mg/kg por una vez y luego 1 mg/kg cada 8 y 12 horas. No recomendamos toma de cortisol, pues no existen valores normales para RN. **También debe descartarse hipotensión secundaria a un *ductus* arterioso.**

***Ductus* arterioso persistente (DAP).** Durante el período de transición, el empleo profiláctico de indometacina es controversial. Por ser poco específico, dando indometacina a muchos niños que finalmente no la requieren, no ha podido demostrar efectividad en resultados a largo plazo. En nuestra unidad, no la usamos en forma universal, sino que en los niños de mayor riesgo de HIC, definido por nuestro *score* de riesgo; o preferentemente tratamos el DAP precozmente en los niños < 28 semanas que, en la ecocardiografía del primer día de vida, este no haya mostrado una constricción suficiente (> 2 mm). Más allá del período de transición, tratamos a los DA que presenten signos clínicos y ecocardiográficos de significancia hemodinámica. El manejo juicioso de líquidos, evitando un aporte excesivo, puede también prevenir esta complicación (Capítulo 46: Ductus *arterioso persistente*).

Alteraciones de coagulación. No existen valores normales absolutos de pruebas de coagulación en este grupo de pacientes, por lo que no las controlamos de forma rutinaria al nacer. Todos los prematuros de MBPN deben recibir profilaxis con vitamina K intravenosa según peso de nacimiento. La indicación de transfusión de hemoderivados debe evaluarse de forma cuidadosa, según evolución clínica, recordando los riesgos de sobrecarga de volumen y su asociación con deterioro respiratorio, DAP y HIC. Transfusiones de plasma fresco congelado y/o plaquetas estarán indicadas según el grado de alteración y evolución del RN (Capítulo 61: *Alteraciones de la coagulación y tromboembolismo*).

Enterocolitis necrotizante. Privilegiar lactancia materna. Inicio precoz de alimentación enteral, según el estado clínico del paciente. Observación de signos clínicos precoces de ECN, como son: distensión abdominal, sangre en deposiciones, alteraciones en la termorregulación y en el estado general. Enfatizar prevención de infecciones. El uso precoz de probióticos aún no genera consenso, pese a que metaanálisis recientes han demostrado algún efecto en la disminución de ECN. La principal dificultad es en relación con la cepa y dosis de la misma a utilizar. En nuestro centro lo empleamos caso a caso (Capítulo 66: *Enterocolitis necrotizante*).

Infecciones. En el manejo prenatal se contemplan estrategias con antibiótico profiláctico de acuerdo al caso. Se debe observar estrictamente lavado de manos y pautas de enfermería al respecto. Al ingreso evaluar hemograma y recuento de plaquetas, como indicadores de infección. A excepción de la interrupción por cesárea electiva de causa materna, debe tomarse cultivos e iniciar tratamiento antibiótico, dada la gravedad de una sepsis en este grupo y que el desencadenamiento de un parto prematuro, sin una causa aparente, debe considerarse un antecedente de infección; y suspenderse precozmente el tratamiento si los hemocultivos son negativos (Capítulo 24: *Infecciones bacterianas*).

Enfermedad metabólica ósea del prematuro. Aporte adicional de calcio, fósforo y vitamina D. Control seriado con exámenes de laboratorio pertinentes (Capítulo 20: *Trastornos del calcio, fósforo y magnesio*).

Anemia del prematuro. Clampeo tardío de cordón al nacer, para disminuir los requerimientos transfusionales. Control seriado de hematocrito, hemoglobina y reticulocitos. No existe consenso en el uso rutinario de eritropoyetina en estos RN, en nuestra unidad no la empleamos. Su indicación y la del suplemento de hierro oral aparecen en el Capítulo 59: *Anemia del recién nacido*.

Retinopatia del prematuro. Evitar la hiperoxia, poniendo énfasis en las metas de saturación y programación de alarmas en monitor cardiorrespiratorio. Evitar en lo posible fluctuaciones importantes en la SaO_2. La recomendación más reciente de la Academia Americana de Pediatría es mantener una SaO_2 entre 90% a 95% (capitulo 37: *Oxigenoterapia*). Un primer examen oftalmológico debe hacerse entre las 4 a 6 semanas de vida, lo que determina la terapia y la frecuencia de sus evaluaciones posteriores (Capítulo 35: *Retinopatía del prematuro*).

Displasia broncopulmonar. Su patogénesis es multifactorial. Pueden ser importantes en su prevención o atenuación el manejo cuidadoso del aporte de líquidos, O_2 (mantener $SaO_2 < 95$) y ventilación mecánica (VM), en especial evitar intubación y ventilación mecánica innecesaria favoreciendo el uso de CPAP y/o ventilación no invasiva. De requerirla ocupar estrategias de ventilación gentil. Enfatizar prevención y terapia oportuna de infecciones, rupturas alveolares y *ductus* arterioso. Una optimización de la nutrición es muy relevante. (Capítulo 34: *Displasia broncopulmonar*).

Hipotiroidismo. Se ha descrito que con frecuencia pueden observarse valores bajos de hormonas tiroideas en este grupo. Su implicancia (algunos lo han relacionado con peor desarrollo) y si requiere tratarse son interrogantes no resueltas. En nuestro centro, se encuentra en desarrollo un protocolo de investigación de pesquisa precoz de hipotiroidismo en los prematuros menores de 34 semanas que plantea su búsqueda con TSH, T3 y T4 libre a partir del mes de vida.

Crecimiento y desarrollo. Es difícil establecer asociaciones entre aspectos específicos del cuidado neonatal y el crecimiento y desarrollo de los RNMBPN, ya que son muchos los factores que pueden intervenir. La probabilidad de secuelas es alta, especialmente en los prematuros extremos (< 1.000 g), y en particular si la es < a 25 semanas. La presencia de alteraciones severas en las neuroimágenes es altamente predictiva de secuelas neurológicas. En este grupo de pacientes es muy importante la aplicación de programas de atención temprana y neurorehabilitación precoz (ver Capítulos 53 y 54). Estas prácticas implican la colaboración de todo el equipo; una vez lograda la estabilización cardiorrespiratoria debe favorecerse el contacto piel con piel con sus padres. Además, se debe complementar con estrategias de kinesiología, terapia ocupacional y fonoaudiología que orienten al equipo y a sus padres en estas técnicas. Recordar la minimización de los ruidos ambientales, evitando la "contaminación acústica" y los estímulos luminosos, sobre todo el primer mes de vida, permitiendo el descanso del RN y evitando procedimientos o exposiciones innecesarias.

Debe darse apoyo a los padres, facilitando su ingreso y permanencia en la unidad, brindándoles información oportuna, veraz y entendible. Muchas unidades como la nuestra cuentan con apoyo de equipo de psicología para mejorar estos aspectos (Capítulo 75: *Apoyo a padres de recién nacidos hospitalizados*).

Dados los altos riesgos de secuelas, todos los sobrevivientes < 1.500 g debieran entrar en un programa de seguimiento especializado postalta (Capítulo 79: *Seguimiento de prematuros y niños de alto riesgo*).

REDES DE DATOS

Existen en la actualidad numerosas redes que mantienen prospectivamente la casuística de la mortalidad y morbilidad más relevante de este grupo. Las más citadas son las del NICHD de 16 unidades de los Estados Unidos y la del Vermont-Oxford, internacional, compuesto por un gran número de unidades. En nuestra región existe la Red neonatal Neocosur, creada en 1997, a la cual pertenece nuestra unidad. Los objetivos más importantes de estas Redes son mantener una vigilancia de lo que ocurre con este grupo de peso, evaluar intervenciones, poder realizar comparaciones o *benchmarking* y efectuar estudios colaborativos multicéntricos. Es frecuente que se observen grandes diferencias en resultados como se puede ver en la Figura 7-3. Registrar en forma prospectiva, analizar y comparar información ha demostrado un impacto positivo en la evolución de estos niños.

TEST PREDICTORES DE RIESGO EN EL RNMBPN

Se han desarrollado algunos modelos que permiten predecir el riesgo de mortalidad y ajustar las poblaciones para ese riesgo, permitiendo así evaluar más objetivamente el desempeño de unidades. Los más conocidos son el CRIB, NIH y el SNAP. En la Red Neocosur hemos desarrollado un *score* de mortalidad que parece más aplicable a nuestra rión. Utiliza solamente factores presentes al nacer (peso de nacimiento, edad gestacional, corticoide prenatal, Apgar al minuto, malformaciones con compromiso vital y sexo) sin tomar en cuenta exámenes o intervenciones posteriores. Se puede utilizar en línea, accediendo al sitio: http://sistemas.med.puc.cl/neocosur/neocosur.as

SÍNTESIS

Manejo general inicial:

- Obtener antecedentes obstétricos maternos, EG, patología materna, uso de corticoides prenatales, SMg prenatal, sospecha de infección materna y corioamnionitis, uso de antibióticos, clampeo tardío cordón, etcétera.
- Reanimación según criterios de NRP (ver Capítulo 13: *Reanimación*).
- Hospitalización en UCI.
- Cuna radiante inicialmente. Incubadora de doble pared, alta humedad después de estabilización inicial. Servocontrol de temperatura.
- Monitorización cardiorrespiratoria continua. Saturación de pulso y medición de presión arterial no invasiva cada 15 minutos. Si la presión arterial está bajo percentil 10 por edad gestacional (PAM < 28 a 32 mmHg) o existe dificultad para su medición, instalar monitoreo invasivo

de presión arterial. Considerar el cateterismo de arteria y vena umbilical. Vía venosa periférica si demora en cateterismo umbilical y/o fracaso (antes de la media hora de vida).
- Aportes: carga de glucosa 4 a 6 mg/kg/min, comenzar lo antes posible. Si es factible, iniciar NPT desde el primer día; si no lo es, agregar aminoácidos 2 g/kg/día al suero glucosado y volumen total para primer día de vida de 80 mL/kg/día.
- Tomar hemocultivo y comenzar antibióticos a menos que se trate de cesárea electiva por causa materna.
- Evitar cambios bruscos de volemia, presión arterial y osmolaridad.
- Exámenes iniciales (dentro de las primeras 2 horas de vida): GSA, glicemia o dextro, hemograma o perfil hematológico con recuento de plaquetas. Rx de tórax si hay signos de SDR.
- Examen físico detallado por neonatólogo, Test de Ballard y asignación de la EG de acuerdo al mejor estimado obstétrico-ecografía precoz, o en su defecto por examen físico.
- Considerar el empleo de indometacina profiláctica en RN alto riesgo HIC.
- Considerar empleo de fototerapia profiláctica.

Manejo respiratorio inicial. Estrategias:
- Comenzar reanimación con FiO_2 21% a 30% y 30% en los más inmaduros y titular con $Sa0_2$. Bolsa en T.
- Evitar la intubación innecesaria.
- No existe evidencia para surfactante profiláctico si se emplea CPAP profiláctico o precoz.
- El CPAP se debe indicar desde el nacimiento a los de mayor riesgo de requerir VM, como los < de 30 semanas, o todos los de < 1.500 g como en nuestro centro.
- Mantener saturación entre el 90% y el 95% y PCO_2 entre 40 y 55 mmHg de O_2.
- El CPAP y rescate precoz con surfactante (FiO_2 > 0,35 en nuestro centro) debe considerarse la terapia óptima para los RN con SDR. Considerar INSURE o técnicas menos invasivas (Capítulo 43: *Surfactante*).
- VNNI como tratamiento primario aun tiene evidencia insuficiente, pero algunos centros lo utilizan. (Capítulo 39: *Ventilación no invasiva*).

BIBLIOGRAFÍA

Barrington KJ, Janaillac M. Treating hypotension in extremely preterms infants. The pressure is mounting. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016; 101:F188–F189.

Carlo WA. Gentle ventilation: The new evidence from the SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network, and Neocosur Network trials. Early Hum Dev 2012; 88:S81-3.

Chollat C, Enser M, Houivet E *et al.* School-age outcomes following a randomized controlled of magnesium sulfate for neuroprotecting of preterm infants. J Pediatr 2014; 165:398-400.

Committee on Fetus Newborn. Respiratory support in preterm infants at birth. Pediatrics 2014; 133:171-174.

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev 2009; 21(1):CD004661.

Fernández R, D'Apremont I, Domínguez A *et al.* Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una red sudamericana. Arch Argent Pediatr 2014; 112(5):405-412.

Hirtz DG, Weiner SJ, Bulas D, DiPietro M, Seibert J, Rouse DJ *et al.* Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants. J Pediatr 2015; 167:834-839.

Grupo Colaborativo Neocosur. Very low birth weight infants outcome in 11 Southamerican NICU's. J Perinatol 2002; 22:2-7.

Hannah C Glass, MDCM, Andrew T, Costarino MD, Stephen A Stayer, MD *et al.* Outcomes for Extremely Premature Infants. Anesth Analg 2015; 120(6):1337-51.

Horbar JD, Onstad L, Wright E. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Predicting mortality risk for infants weighing 501 to 1.500 grams at birth: The National Institutes of Health Neonatal Research Network report. Crit Care Med 1993; 21:12-17.

Hübner ME, Ramirez R, Burgos J, Domínguez A, Tapia JL and the Neocosur Neonatal Network. Mode of delivery and antenatal steroids and their association with survival and severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. J Perinatol 2016; 36:832-836.

Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L, Marshall G, Musante G, Carlo W, Kattan J. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. Journal of Perinatology 2014; 34:43-48.

Marshall G, Tapia JL, D'Apremont I, Grandi C, Barros C, Alegria A *et al* for the Grupo Colaborativo Neocosur. A new score for predicting neonatal very low birth-weight mortality risk in the Neocosur South American Network. J Perinatol 2005; 25:577-82.

Marshall G, Luque MJ, González A, D'Apremont I, Musante G, Tapia JL. Center variability in risk of adjusted length of stay for very low birth weight infants in the Neocosur South American Network. J Pediatr (Rio J) 2012; 88(6):524-30.

Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, Duncan CC *et al.* Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. Pediatrics 1994; 93(4):543-550.

Ng PC. Adrenocortical insufficiency and refractory hypotension in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016; 101:F571-F576.

Rabe H, Díaz-Rossello JL, Duley L *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD003248.

Rattray BN, Kraus DM, Drinker LR, Goldberg RN, Tanaka DT, Cotten CMJ. Antenatal magnesium sulfate and spontaneous intestinal perforation in infants less than 25 weeks gestation. Perinatol 2014; 34:819-822.

Richardson DK, Gray JE, McCormick MC *et al.* Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP): Validation of a new physiology-based severity of illness. Pediatrics 1993; 91:617-623.

Sahni M, Jain S. Hypotension in Neonates. Neoreviews 2016; 17:e579-e585.

Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S *et al.* Trial of indomethacin prophylaxis in preterms investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2001; 344(26):1966-72.

Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2004; (3).

Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2016; 14:CD001243.

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R *et al.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants–2016 update. Neonatology 2017; 111:107-25.

Tapia JL, MD, Urzua S, MD, Bancalari A, MD, Meritano J, MD *et al.* Randomized Trial of Early Bubble Continuous Positive Airway Pressure for Very Low Birth Weight Infants. The Journal of Pediatrics 2012.

The International Network Group. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. Lancet 1993; 342:193-198.

ANEXO 7-1

Pauta de evaluación recién nacidos < 1.500 g

Unidad de Recién Nacidos, Hospital Clínico Universidad Católica

Objetivo: normar solicitudes de exámenes. Los exámenes que se señalan son los considerados como de estudio mínimo necesario. La condición clínica de cada RN determinará una mayor periodicidad o la necesidad de efectuar exámenes complementarios.

Al ingreso o primeras horas de edad:

- Hemograma con recuento de plaquetas, idealmente si se tiene micrométodo
- Dextrotix c/6 h
- Gases en sangre y electrólitos plasma
- Radiografía de tórax (si hay síntomas respiratorios)
- Hemocultivo (excepto cesárea electiva y sin antecedentes de infección)

Primeros 5 días:

- Dextrotix o glicemia cada 8 a 12 h
- Electrólitos plasma c/24 h
- BUN y creatinina al tercer día
- Bilirrubina c/12 a 24 h, especialmente si no se indica fototerapia profiláctica
- Considerar realizar pruebas de coagulación si presenta sangrado clínico o inestabilidad hemodinámica
- Ecografía cerebral entre el 5to a 7mo día (o antes según cuadro clínico)
- Gases en sangre cada 24 h (o más frecuente según evolución respiratoria)
- Radiografía de tórax si persisten síntomas respiratorios y/o hay sospecha de *ductus*
- Ecocardiografía si se sospecha *ductus*

Primer mes:

- Hemograma, reticulocitos, plaquetas cada 15 días
- Gases en sangre y electrólitos en plasma cada 15 días (o según protocolo de nutrición parenteral)
- Exámenes para evaluar nutrición parenteral, si la requiere
- Calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas y BUN a los 15 y 30 días
- Considerar albúmina plasma a los 30 días
- Ecografía cerebral semanal si ha sido anormal o si hay crecimiento anormal de cráneo Si ambos han sido normales, postergar control ecográfico hasta la 3ra a 4ta semana
- Repetir *screening* tiroideo al mes y además T3 y T4 libre
- Primer control oftalmológico al mes
- Evaluación antropométrica semanal y destacar a los 28 días, 36 semanas y alta

Segundo mes en adelante:

- Considerar evaluación neurológica, atención temprana y neurorehabilitación
- Hemograma reticulocitos cada 15 días
- Calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas a los 60 días y mensualmente hasta el alta
- Ecografía abdominal con historia de diuréticos prolongados (para nefrocalcinosis)
- RM si hubo alteraciones ecográficas importantes o examen neurológico anormal a las 40 semanas de C o previo al alta
- Control oftalmológico desde las 4 a 6 semanas de vida
- PEAAT (Potenciales Evocados Auditivos Automatizados de Tronco Cerebral) previo al alta
- Evaluación antropométrica semanal y destacar a los 2 meses, 36 semanas EG corregida y alta
- No olvidar vacunaciones cuando correspondan por edad cronológica
- Preparar para seguimiento especializado antes del alta

EL RECIÉN NACIDO DE PRETÉRMINO TARDÍO

8

A. Molina E. • P. Toso M.

El recién nacido pretérmino tardío (RNPreT) se define como aquel que nace entre las semanas 34+0/7 y 36+6/7 de gestación (EG). Corresponde a un grupo de pacientes que, aunque se solía considerar "casi de término", actualmente se ha asociado con suficiente evidencia a una mayor morbimortalidad en comparación a un recién nacido de término (RNT), dada su inmadurez anatómica y funcional.

Diferentes estudios han demostrado en este grupo una mayor tasa de hospitalización, duración de esta y costos de salud asociados; así también una mayor frecuencia de complicaciones como son la dificultad en la alimentación, inestabilidad térmica, hiperbilirrubinemia con requerimiento de fototerapia, hipoglicemia, distrés respiratorio y apnea, sepsis, hemorragia intraventricular y múltiples complicaciones a largo plazo que serán descritas a lo largo de este capítulo.

Por ser un concepto relativamente "reciente", las recomendaciones de manejo se siguen basando principalmente en la experiencia clínica y conceptos generales; y ya que al nacer estos pacientes pueden presentar el mismo peso que un RNT, suelen ser manejados como tal, a pesar de ser fisiológica y metabólicamente inmaduros.

DEFINICIONES

Es bien conocido que la edad gestacional es uno de los principales determinantes del resultado de un RN. Es así como con el fin de estandarizar su abordaje, ya en el año 1948 la *World Health Assembly* propone la primera definición internacional de RN prematuro: peso de nacimiento < 2.500 g y/o 38 semanas de edad gestacional (EG).

No es hasta el año 1970 cuando en el Segundo Congreso Europeo de Medicina Perinatal se sugiere como límite entre pretérmino y término las 37 semanas de EG; definición que utilizamos en la actualidad.

Dado que el hecho de alcanzar las 34 semanas de EG significa un hito en múltiples aspectos incluyendo la disminución significativa de hospitalización (versus casi el total de los nacidos antes de esta edad) es que afloran múltiples definiciones incluyendo el *near term* (y otros como *marginally, minimally* y *mildly – moderate preterm*). En el año 2006 se aconseja el reemplazo de estos por el de *late preterm* o prematuro tardío, considerándose impreciso denominar a pacientes prematuros y con mayor morbimortalidad como "casi de término".

EPIDEMIOLOGÍA

El parto prematuro (previo a las 37 semanas de EG) en el mundo y en Chile ha presentado un aumento en las últimas décadas (de hasta el 33% entre 1981 y 2004 en los EE. EE.), correspondiendo actualmente en nuestro país al 7,7% del total de partos (Ministerio de Salud de Chile, 2012). En este grupo de pacientes, los RNPreT tardíos abarcan aproximadamente el 70%.

Cifras obtenidas del Hospital Clínico Universidad Católica en relación con los partos ocurridos durante el año 2014, muestran un porcentaje de 11,6% en total de RN prematuros incluyendo el 8,18% RNPreT tardíos, cifra que concuerda con la realidad nacional.

Este porcentaje ha presentado un aumento progresivo que se ha atribuido a una mayor vigilancia del parto (que permite una mayor detección de alteraciones que indican la interrupción temprana del parto), la introducción de nuevas tecnologías de reproducción asistida, gestación múltiple, mejor tasa de supervivencia de prematuros extremos y muy bajo peso al nacer, aumento de la edad materna y patologías asociadas. Se considera que aproximadamente dos tercios de los partos prematuros se producen en forma espontánea y, por lo tanto, difícilmente modificable. Sin embargo, el tercio restante correspondería a indicación médica, de los que se estima que hasta el 20% podría ser prevenible mediante la modificación de las prácticas obstétricas.

PROBLEMAS MÁS FRECUENTES

Múltiples estudios internacionales y nacionales han demostrado que el riesgo de desarrollar morbilidad neonatal es aproximadamente 7 veces superior en comparación con un RNT (20 veces a las 34 semanas y 5 veces a las 36), principalmente determinado por su inmadurez. La morbilidad

prácticamente se duplica por cada semana inferior a 38; 3,3% a las 37 semanas, 5,9% a las 37 semanas, 12,4% a las 35 semanas y 51,2% a las 34 semanas.

Los problemas más frecuentes a corto plazo en comparación al RNT se describen a continuación.

Morbilidad respiratoria

El síndrome de distrés respiratorio o SDR presenta un riesgo 9,14 veces superior, incluyendo la taquipnea transitoria, neumonía, hipertensión pulmonar persistente (frecuencia 0,38 versus 0,08% en RNT) y falla respiratoria (frecuencia de 0,94 versus 0,11% en RNT), cuyo riesgo disminuye semanalmente hasta las 38 semanas de edad gestacional. Su inicio puede ser leve y con evolución impredecible. Dentro de las posibles causas se describen la inmadurez de factores antioxidantes y producción de surfactante, como la reabsorción tardía de líquido (determinada por el desarrollo de canales de sodio epiteliales).

En cuanto al riesgo de apneas, este es hasta 15 veces superior, influido principalmente por una pared torácica más complaciente con colapso paradójico ante la contracción diafragmática y una respuesta más lenta ante la hipercarbia y bifásica ante la hipoxia (hiperpnea inicial con depresión respiratoria posterior).

Termorregulación

En el 10% de los casos (versus un 0% en RNT sanos) se presentan signos de hipotermia requiriendo manejo activo: mayor susceptibilidad de estrés térmico.

Metabólico

La **ictericia** con requerimiento de fototerapia se presenta hasta con 5 veces más frecuencia, siendo esta más severa (4 veces más veces bilirrubinemia sobre 20 mg/dL) y de mayor duración. La neurotoxicidad secundaria ocurre a una menor edad posnatal, y la respuesta a terapia agresiva sin secuelas o secuelas mínimas es inferior (3,45 versus 8% en RNT).

La **hipoglicemia** tiene un riesgo hasta 7,4 veces superior, con riesgo 6,4 veces mayor de requerir manejo con infusión intravenosa.

Es por esto que la Academia Americana de Pediatría recomienda un *screening* universal de bilirrubinemia previo al alta y de glicemia antes de cada alimentación durante las primeras 24 horas de vida.

Alimentación

Las dificultades en la alimentación son 6,5 veces más frecuentes, con mayor riesgo asociado de deshidratación y, por lo tanto, de requerir de hidratación intravenosa.

Adicionalmente, existe un riesgo 7,5 veces superior de desarrollo de enterocolitis necrotizante (agravado en bajo peso para la EG y comorbilidades), que aumenta con cada semana de EG bajo 36.

Se ha descrito una posible malinterpretación de la somnolencia y succión menos vigorosa (hallazgos que se encuentran en forma más frecuente en este grupo) interpretando estos signos como sospecha de sepsis y, en consecuencia, una posible separación innecesaria de su madre.

Se sugiere el uso de fórmulas especiales (74 kcal/100 mL) para este grupo de niños, cuando falta leche materna o el incremento de peso es insuficiente.

Sepsis

El riesgo de ser sometido a estudio por sospecha de infección es 4 veces mayor, con un 30% de frecuencia de tratamiento antibiótico versus 17% en RNT.

Neurológico

La hemorragia intracraneana se presenta en forma hasta 4.9 veces más frecuente, teniendo aquellas severas (grado 3 o 4) una incidencia de 0,01 versus 0,004% en RNT; especialmente, en pacientes pequeños para la edad gestacional.

Hospitalización

Los RNPreT tardíos se reingresan hasta 3,8 veces más, especialmente aquellos pequeños para la edad gestacional. El 80% de estas hospitalizaciones ocurre dentro de los primeros 5 días del alta, con una estadía media de 8,8 versus 2,2 días en RNT.

Dentro de las causas más frecuentes descritas se encuentran: ictericia, dificultad en la alimentación, morbilidad respiratoria e infección.

En la Figura 8-1, mostramos la tasa de hospitalización por EG en dos hospitales de Santiago.

Mortalidad

El riesgo relativo de morir en los primeros 28 días de vida es de 5,9, y el de mortalidad durante el primer año de vida de 3,7 en comparación con un RNT. En Chile, según datos correspondientes al año 2009, la mortalidad neonatal precoz (que ocurre entre el nacimiento y los 7 días de vida) corresponde a 10,3 en comparación con 0,55 por 1.000 nacidos vivos en los RNT.

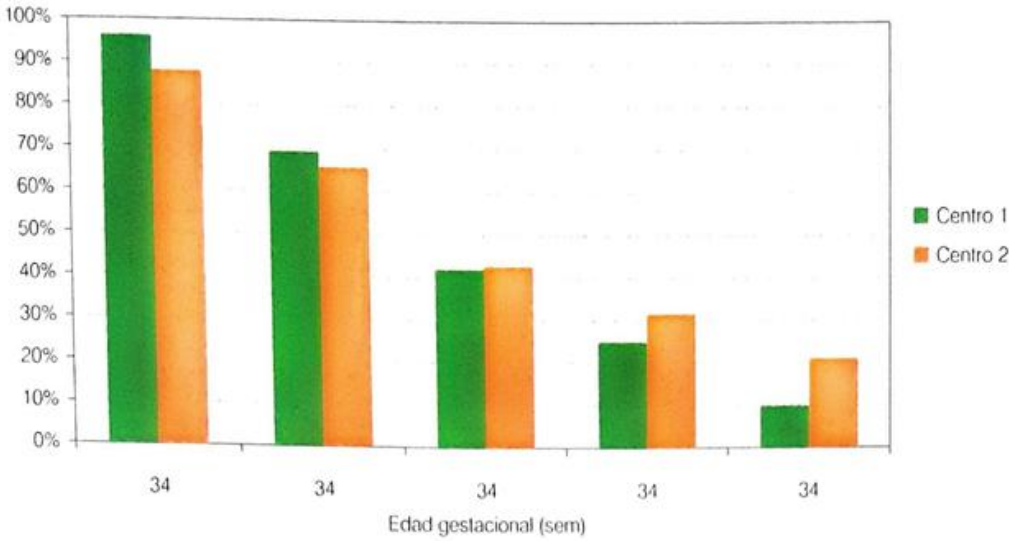
COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Dentro de estas se incluyen: asma, daño cerebral con parálisis (riesgo relativo 2,7 a 3,39), retraso del desarrollo (riesgo relativo 1,25 a 1,6), alteración del comportamiento, retraso mental y peor resultado cognitivo en la adultez, aunque algunos de estos casos podrían ser explicados por complicaciones asociadas y no únicamente en relación con la prematurez.

Esto se explicaría por la exposición precoz a noxas extrauterinas (como la hipoxia, hipoglicemia e hiperbilirrubinemia) en un cerebro que no ha terminado su desarrollo prenatal normal (que ocurriría alrededor de las 38 semanas), determinando una menor organización neuronal y sus consecuencias a nivel de desarrollo, aprendizaje y comportamiento. Actualmente se desconoce si existiría un *catch up* posterior o si estas alteraciones persistirían hasta la adultez.

Desde el punto de vista del crecimiento, se ha descrito riesgo hasta 3 veces mayor de desnutrición y 2 de talla baja

Figura 8-1. Hospitalización según EG (%) en dos hospitales de Santiago. (Fuente: Toso P y cols., 2004).



a los 1 y 2 años de edad posnatal, sin diferencia en peso y talla a los 4 años de vida. En cuanto a la alimentación se ha visto mayor disfunción oro-motora y actitud evitativa a los 12 meses de edad.

Por último, se ha estimado un gasto económico 2,9 a 10 veces superior al asociado a aquellos RNT en los EE.UU., hecho que guarda relación con la hospitalización y complicaciones asociadas, con un deterioro del binomio madre-hijo que no ha sido posible cuantificar.

RECOMENDACIONES DE MANEJO

Diferentes guías internacionales sugieren medidas de prevención como las siguientes:

- **Prenatal:** mayor precisión en la estimación de la EG y limitación de cesáreas electivas bajo las 39 semanas. No existe consenso respecto del empleo de corticoide antenatal en embarazos mayores a 34 semanas; en un estudio controlado reciente del NIH se encontró una significativa disminución del riesgo de presentar SDR. Sin embargo, faltan más estudios y seguimientos para determinar los beneficios versus los riesgos de esta terapia a estas EG.
- **Posnatal:** control de signos vitales cada 30 minutos durante las primeras 2 horas de vida y cada 2 a 4 horas posteriormente, control diario de peso, comprobación de grupo sanguíneo, Rh y Coombs materno y del RN en forma rutinaria, estudio de bilirrubinemia previo al alta junto con uso de curvas especiales para determinar conducta posterior (Bhutani, 1999), *screening* auditivo y alta no antes de las 48 horas de vida. En nuestro centro preferimos no darlos de alta antes de las 72 horas de vida.
- **Post-alta:** primer control ambulatorio 1 a 2 días luego del alta, control semanal hasta las 40 semanas de edad gestacional corregida, asesoría enfática de la lactancia materna y seguimiento especializado con corrección de edad gestacional hasta el año de vida.

CONCLUSIONES

El RNPreT tardío presenta mayor morbimortalidad e inmadurez que un RNT, y en consecuencia debe ser manejado en forma distinta, prestando especial cuidado a la detección de sus patologías más frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

Academy of Breastfeeding Medicine. Clinical Protocol #10: Breastfeeding of Late Preterm Infant. 2011.

Committee on Fetus and Newborn. Adamkin D. "Posnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. Pediatrics 2011; 127(3):575-79.

Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-Term Outcomes of Infants Born at 35 and 36 Weeks Gestation: We Need to Ask More Questions. Semin Perinatol 2006; 301:28-33.

Estadísticas de Mortalidad y Natalidad Chile año 2012, DEIS, MINSAL.

Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Association of Late-Preterm Birth with Asthma in Young Children: Practice-Based Study. Pediatrics 2011; (128)4:830-38.

Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC *et al*; NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. N Engl J Med 2016; 374:1311-20.

Heinonen K, Eriksson JG, Lahti J, Kajantie E, Pesonen AK, Tuovinen S, Osmond C, Raikkonen K. Late Preterm Birth and Neurocognitive Performance in Late Adulthood: A Birth Cohort Study. Pediatrics 2015; 135:e818-825.

Hurtado Suazo JA. Recomendaciones para el manejo perinatal y seguimiento del recién nacido prematuro tardío". An Pediatr (Barc) 2014; 81(5):327. e1-327.e7

Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? Am J Obstet Gynecol 2016; 21. S0002-9378(16)30362-3.

McIntire D, Leveno K. Neonatal Mortality and Morbidity Rates in Late Preterm Births Compared with Births at Term. Obstet Gynecol 2008; 111(1):35-41.

McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. Pediatrics 2009; 123(2):653-59.

Mohan SS, Jain L. Late Preterm Birth: Preventable Prematurity? Clin Perinatol 2011; 38(3):547-55.

Moore R *et al*. Evaluación del desarrollo psicomotor de niños prematuros tardíos y de niños de término, a los 6-7 meses de edad. 2010; Presentado en el 4° Congreso chileno de Neonatología.

Natarajan G. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants Am J Perinatol 2015; 33(3):305-17.

Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased Risk of Adverse Neurological Development for Late Preterm Infants. J Pediatr 2009;154:169-76

Phillips RM. Multidisciplinary Guidelines for the Care of Late Preterm Infants. J Perinatol 2013; 33, S5-S22.

Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C *et al*. A Systematic Review of Severe Morbidity in Infants Born Late Preterm. Am J Obstet Gynecol 2011; 205: 374.e1-9.

Toso P *et al*. Morbilidad en el Recién Nacido Cercano a Término. Diferencias entre 2 Centros que usan diferentes definiciones. 2006; 2° Congreso Chileno de Neonatología.

TERMORREGULACIÓN

M. E. Perez A. • D. Masoli L. • P. Ventura-Juncá del T.

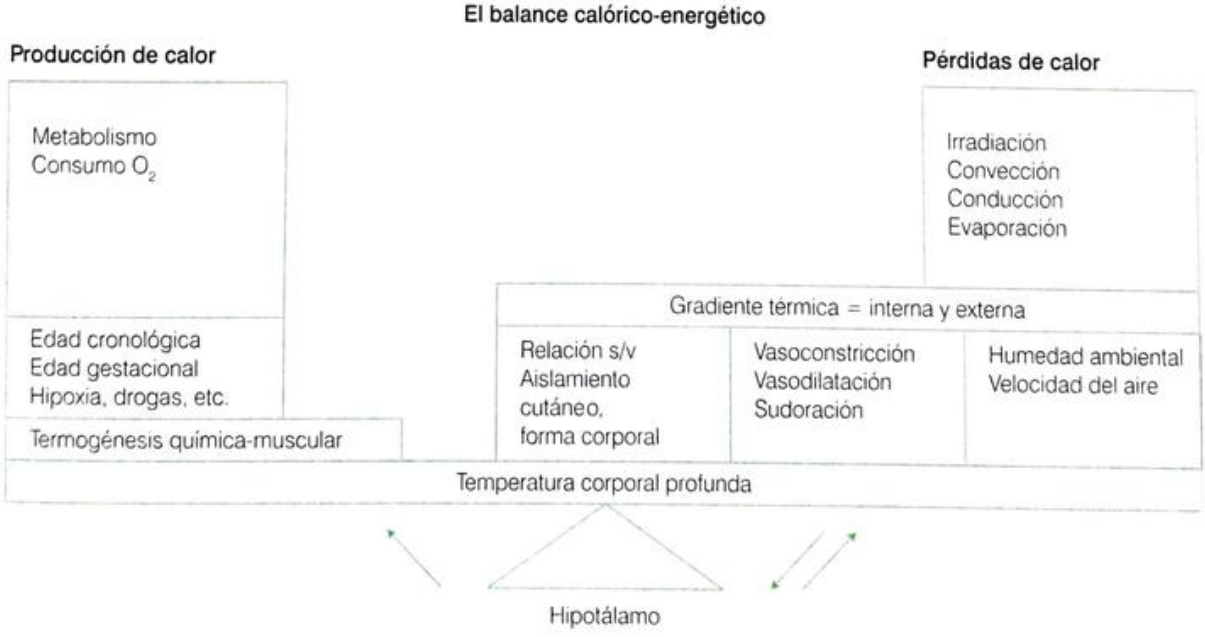
9

La termorregulación consiste en la capacidad del organismo para mantener una temperatura (t°) corporal estable, por medio de mecanismos que regulan la pérdida y producción de calor. Ha sido descrita como una de las piedras angulares del cuidado neonatal.

La t° del feto *in utero* es regulada por la circulación placentaria y por la madre, debido a que su condición termorreguladora está aún en desarrollo. En condiciones fisiológicas, presenta temperaturas 0,5 °C más alta que la t° de la madre. El recién nacido (RN), en especial el prematuro, presenta facilidad para enfriarse, ya que por su tamaño y forma, tiene mayores pérdidas de calor que un adulto o niño mayor y también porque, en ciertas condiciones, produce menor cantidad de calor que en etapas posteriores de la vida.

Una vez ocurrido el parto, el RN se enfrenta por primera vez a un ambiente frío y tiene que poner en marcha su sistema termorregulador: si no se proveen medidas para prevenir la pérdida de calor, el RN comienza a descender su t° superficial en 0,3 °C por minuto y en 0,1 °C por minuto la t° profunda, pudiendo en 10 minutos descender en 2 y 3 grados, exponiendo al RN a hipotermia o estrés por frío, condición que numerosos trabajos han relacionado con menor sobrevida y mayor morbilidad, sobre todo en recién nacidos prematuros. Existen también algunas publicaciones que evidencian mayor mortalidad en RN de menos de 2 kg, cuidados en ambientes cálidos que llevan a una temperatura corporal sobre 37 °C. La comprensión de la susceptibilidad a la inestabilidad térmica que presenta el RN y de los mecanismos de pérdida y producción de calor (Figura 9-1), es necesaria para proporcionar un adecuado manejo del ambiente térmico que requiere y limitar los efectos del estrés por frío o sobrecalentamiento.

Figura 9-1. Factores que intervienen en la regulación de la temperatura: producción de calor, pérdida de calor y control hipotalámico



Termostato hipotalámico. En el hipotálamo se encuentra el centro que procesa la información de los distintos termosensores de la piel, la temperatura corporal interna y del área preóptica de hipotálamo. Este comanda mecanismos para disminuir las pérdidas y aumentar la producción de calor. Los primeros en activarse son los de la piel. La cara y la mucosa respiratoria en el RN son especialmente sensibles a los cambios de temperatura.

MECANISMOS DE PÉRDIDA DE CALOR EN EL RN

El calor se pierde, principalmente, a través de la superficie cutánea y, en menor proporción, por la mucosa respiratoria. Las pérdidas a través de las heces y orina son mínimas y no se consideran desde el punto de vista práctico. La pérdida o ganancia de calor se produce a través de cuatro mecanismos físicos:

Conducción. Es la transferencia de calor entre dos cuerpos que están en contacto. En el RN ocurre con las superficies que están en contacto directo con su piel: ropa, colchón, sábanas, placas de rayos, balanza; manos frías del cuidador. Los factores que influyen en la conducción son la diferencia de t° y el tamaño de las superficies en contacto.

Radiación. Es el intercambio de calor entre cuerpos a distancia por ondas del espectro electromagnético. El RN perderá calor hacia cualquier objeto más frío que lo rodee, como paredes de la incubadora, ventanas, paredes del recinto y ganará calor de objetos calientes a los que esté expuesto como rayos solares, radiadores de calefacción, fototerapia, etcétera.

Convección. Es la transferencia de calor de un cuerpo a otro que está en movimiento, por ejemplo, con fluidos como el aire o el flujo sanguíneo. Físicamente, es conducción en movimiento. El RN pierde calor hacia el aire que lo rodea o que respira.

Evaporación. Por este mecanismo se pierde calor a través del gasto energético que ocurre con el paso del agua a vapor de agua. Esta pérdida está influida por el área de superficie del RN, presión de vapor y velocidad del aire. El RN pierde calor al aplicar elementos húmedos sobre su piel.

FACTORES QUE CONDICIONAN LAS PÉRDIDAS DE CALOR EN EL RN

Mayor relación superficie/volumen corporal. Esta relación es 2,7 veces mayor en el RNT y 3,5 o más en el prematuro < 1.500 g en comparación con el adulto. Esta mayor superficie condiciona mayores pérdidas y una alta tasa metabólica.

Escaso aislamiento cutáneo. A menor peso y edad gestacional hay menos grasa subcutánea, la piel es más fina con poco desarrollo del estrato córneo, lo que facilita las pérdidas de calor especialmente por evaporación.

Postura. A través de ella es posible disminuir la superficie corporal expuesta al intercambio calórico como ocurre con la flexión. El prematuro utiliza menos este mecanismo, ya que al tener menor tono se mantiene más en extensión, dejando una mayor superficie expuesta a pérdidas.

Control vasomotor. La pérdida de calor a través de la piel depende también del flujo sanguíneo cutáneo. La vasoconstricción disminuye la pérdida de calor y la vasodilatación la aumenta. El RN prematuro tiene menor capacidad para regular el flujo sanguíneo con vasoconstricción periférica.

Sudoración. Si bien se observa desde las 29 semanas de edad gestacional, está poco desarrollada en los RN y menos aún en el prematuro. Es más lenta y menos eficiente que en el adulto o niños mayores y ocurre a temperaturas ambientales mayores.

PRODUCCIÓN DE CALOR EN EL RN

La capacidad termogénica del RN es baja en las primeras horas de vida. La habilidad para aumentar la tasa metabólica, en respuesta al estrés por frío, empieza alrededor de las 28 a 30 semanas de gestación. La respuesta metabólica al frío mejora en el curso de las horas y días, llegando en el RNT a cifras semejantes a las del adulto. En el prematuro, la respuesta termogénica es menor. La producción de calor en el RN tiene dos componentes:

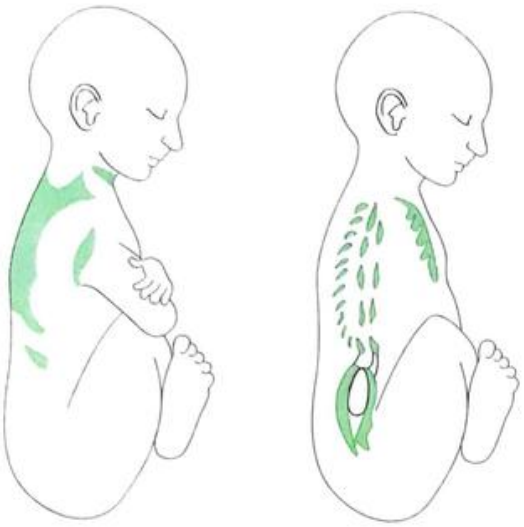
Termogénesis no termorreguladora. Es la forma de producción de calor resultante del metabolismo basal, la actividad muscular espontánea y la acción dinámica específica de los alimentos. Esta producción de calor es un subproducto de dichas actividades energéticas.

Termogénesis termorreguladora o termogénesis química. Es la capacidad de producir calor como respuesta metabólica al frío por el metabolismo de la **grasa parda**, tejido graso especial con una alta capacidad para producir calor a través de reacciones químicas exotérmicas. Se denomina termogénesis química para distinguirla de la termogénesis muscular (calofríos), que es el mecanismo principal para producir calor frente al frío en el niño y el adulto, pero que en el RN no está bien desarrollado. La grasa parda constituye el 2% al 6% del peso corporal del RN, es escasa en el prematuro y una vez usada no se repone. Se encuentra en la región interescapular, alrededor de los vasos y músculos del cuello, en la axila, en el mediastino, entre el esófago y la tráquea y alrededor de los riñones (Figura 9-2). Es muy vascularizada y posee inervación simpática. El frío aumenta la producción de norepinefrina, que produce la lipólisis de la grasa parda.

AMBIENTE TÉRMICO NEUTRAL

Se define como el rango de t° ambiental en el cual la tasa metabólica (consumo de oxígeno) es mínima y la termorregulación

Figura 9-2. Distribución de grasa parda en el recién nacido.



se logra solamente con procesos físicos basales y sin control vasomotor. Dentro de este rango, el RN está en equilibrio con el ambiente. Es el ambiente ideal para el crecimiento y sobrevida del prematuro y RN enfermo. En él, el RN no pierde ni gana calor y el gradiente de temperatura entre la temperatura central y periférica es mínimo, menor o igual a 1 °C. Un valor mayor a este se considera signo predictor de estrés térmico. En la práctica clínica se utilizan tablas para determinar un adecuado ambiente térmico para el RN (Tabla 9-1).

No es de extrañar que los prematuros puedan requerir una temperatura ambiental más alta que la temperatura corporal, debido a las mayores pérdidas insensibles de agua y su escasa habilidad para producir calor. En aquellos niños de extremo bajo peso de nacimiento (menores de 1.000 g), se ha demostrado que el objetivo de termorregulación debiera ser más alto que la recomendación tradicional que muestran las tablas; en estos niños la temperatura objetivo debiera estar entre 36,8 °C y 37,3 °C.

VALORACIÓN DE LA TEMPERATURA DEL RN

La recomendación actual de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia es de lograr una t° objetivo de 36,5 °C a 37,5 °C para la temperatura axilar/rectal y de 36 °C a 36,5 °C para temperatura de piel abdominal. La temperatura axilar es la medición recomendada por la AAP como prueba de detección de fiebre en el RN. Existe escasa información respecto del rango de temperatura corporal normal para los prematuros de muy bajo peso y extremo bajo peso.

Para la medición de la t°, actualmente se aconseja el uso de termómetros digitales según recomendaciones del fabricante. Ha dejado de usarse el termómetro de mercurio, ya que este metal ha sido considerado un contaminante ambiental peligroso. Estudios realizados que comparan los diferentes instrumentos de medición, indican que las diferencias encontradas no son significativas. La medición rutinaria de la temperatura rectal se ha desaconsejado por el riesgo de lesiones traumáticas y la temperatura timpánica es más difícil de obtener de modo confiable debido a la dificultad de lectura relacionada con la posición del conducto auditivo externo del RN.

CLÍNICA DEL ENFRIAMIENTO DEL RN

El RN de término puede presentar palidez, cianosis de extremidades, letargia, hipotonía y menor respuesta a estímulos. También pueden estar presentes signos de dificultad respiratoria como polipnea, retracción costal, esternal y quejido, rechazo o dificultad para la alimentación. Los signos clínicos de enfriamiento del prematuro son más sutiles y pueden pasar desapercibidos: puede presentar hipoactividad, palidez con algo de cianosis y dificultad para alimentarse. La respiración es irregular y frecuentemente presentan apneas. Mientras más prematuro es el niño, menos evidentes son los signos, los que pueden ser confundidos con signos propios de su inmadurez.

Las respuestas neonatales primarias al estrés por frío, son la vasoconstricción periférica y la termogénesis química. Para producir calor el RN hipotérmico consume, además, glucosa y oxígeno, que lo expone al riesgo de hipoxia e hipoglicemia. De mantenerse la condición de hipotermia puede ocurrir acidosis metabólica, *shock*, coagulación intravascular diseminada y muerte. El enfriamiento prolongado en el RN prematuro, también presenta un efecto negativo en su crecimiento, ya que las calorías se gastan en actividad termorreguladora en vez de crecimiento. El aumento de peso es fundamental para que el prematuro de muy bajo peso supere los problemas que le son propios. También se ha considerado al enfriamiento como un factor predisponente de la enterocolitis necrotizante, mediante vasoconstricción del territorio esplácnico. También se ha descrito en niños que cursan con hipertensión pulmonar persistente, un deterioro de su condición ante la exposición al frío.

Manejo. Lo primordial es buscar la causa que esté provocando la hipotermia y realizar un diagnóstico diferencial, determinando si el enfriamiento se relaciona con las condiciones ambientales o con la inmadurez del RN, o bien es secundario a otra patología. La inestabilidad térmica puede ser un signo precoz de infección en el RN, condición que debe considerarse si se descartaron los factores antes mencionados. Frente a un niño hipotérmico se deben evaluar y corregir las características del ambiente térmico y realizar controles de t° más frecuentes, al menos cada 30 minutos hasta que se normalice. De persistir la hipotermia en un RN sintomático, se sugiere tomar exámenes como glicemia, gases en sangre y parámetros inflamatorios para descartar una posible infección.

Tabla 9-1. Temperaturas neutrales según peso y edad cronológica

Edad y peso	Temperatura inicial	Rango de temperatura
36-48 horas Menos de 1.200 g	34,0 °C	34,0-35,0 °C
1.200-1.500 g	33,5 °C	33,0-34,1 °C
1.501-2.500 g	32,5 °C	31,4-33,5 °C
Más de 2.500 g (y 36 sem)	31,9 °C	30,5-33,3 °C
48-72 horas Menos de 1.200 g	34,0 °C	34,0-35,0 °C
1.200-1.500 g	33,5 °C	33,0-34,0 °C
1.500-2.500 g	32,3 °C	31,2-33,4 °C
Más de 2.500 g (y 36 sem)	31,7 °C	30,1-33,2 °C
72-96 horas Menos de 1.200 g	34,0 °C	34,0-35,0 °C
1.200-1.500 g	33,5 °C	33,0-34,0 °C
1.501-2.500 g	32,0 °C	31,1-33,2 °C
Más de 2.500 g (y 36 sem)	31,3 °C	29,8-32,8 °C
4-12 días Menos de 1.500 g	33,5 °C	33,0-34,0 °C
1.501-2.500 g	32,0 °C	31,0-33,2 °C
Más de 2.500 g (y 36 sem)		
4-5 días	31,0 °C	29,5-32,0 °C
5-6 días	30,9 °C	29,4-32,3 °C
6-8 días	30,6 °C	29,0-32,2 °C
8-10 días	30,3 °C	29,0-31,8 °C
10-12 días	30,1 °C	29,0-31,4 °C
12-14 días Menos de 1.500 g	33,5 °C	32,6-34,0 °C
1.501-2.500 g	32,1 °C	31,0-33,2 °C
Más de 2.500 g (y 36 sem)	29,8 °C	29,0-30,8 °C
2-3 semanas Menos de 1.500 g	33,1 °C	32,2-34,0 °C
1.501-2.500 g	31,7 °C	30,5-33,0 °C
3-4 semanas Menos de 1.500 g	32,6 °C	31,6-33,6 °C
1.501-2.500 g	31,4 °C	30,0-32,7 °C
4-5 semanas Menos de 1.500 g	32,0 °C	32,2-33,0 °C
1.501-2.500 g	30,9 °C	29,5-33,2 °C
5-6 semanas Menos de 1.500 g	31,4 °C	30,6-32,3 °C
1.501-2.500 g	30,4 °C	29,0-31,8 °C

MANEJO DEL AMBIENTE TÉRMICO APROPIADO PARA EL RN

Según UNICEF las intervenciones para la prevención y el tratamiento de la hipotermia pueden ayudar a reducir la morbimortalidad neonatal entre un 18% y un 42%. El conocimiento de las necesidades térmicas ambientales de los RN y el manejo de la tecnología disponible para mantener su t° dentro de rangos normales, son fundamentales en la práctica clínica.

ASPECTOS GENERALES DEL CONTROL DEL AMBIENTE CLÍNICO DEL RN

La AAP recomienda mantener las salas de cuidados de los RN, incluyendo sala de partos y *nursery* a una t° ambiental de 24 °C a 26 °C (OMS, 1997) con humedad relativa entre 30% y 60%. Se debe monitorizar esta t° a través de termómetros murales ubicados cerca de las unidades de los pacientes. Las puertas deben contar con cierre automático, las ventanas con doble vidrio y disponer de persianas exteriores (noche) para favorecer la aislación térmica. El sistema de climatización debe ser exclusivo para Neonatología y funcionar permanentemente para mantener la temperatura ambiental y renovar el aire sin generar corrientes dentro del recinto, ya que estas aumentan las pérdidas por convección y evaporación. Deben ubicarse alejados de los pacientes. Las cunas, incubadoras y calefactores radiantes se ubicarán alejados de superficies radiantes frías o calientes como calefactores, ventanas y puertas. Evitar la exposición del RN a los rayos solares. El RN que se encuentra desnudo intercambia calor por radiación con las superficies cercanas, pudiendo alterar significativamente sus pérdidas o ganancias de calor, aunque la temperatura de la sala sea adecuada. Mantener al RN vestido si su condición clínica lo permite, ya que esto lo aísla de las variaciones de temperatura que se producen en el ambiente y disminuye las pérdidas por radiación y evaporación. Los gases administrados serán humidificados y calentados.

SALA DE REANIMACIÓN Y CUIDADO TRANSICIONAL (ATENCIÓN INMEDIATA DEL RN)

En el momento del nacimiento, se producen grandes pérdidas por radiación y evaporación desde la piel húmeda del RN al ambiente más seco y con menor humedad relativa. Los primeros minutos de vida son los de mayor riesgo de enfriamiento en el RN. Se han realizado diferentes estudios clínicos con diferentes estrategias terapéuticas para disminuir las pérdidas de calor e hipotermia en el RN en la sala de partos y reanimación. Las principales recomendaciones son mantener la t° de la sala de partos entre 24 °C y 26 °C. Si el niño nace en buenas condiciones secar y envolver al RN con paños estériles secos, precalentados y retirarlos rápidamente, luego de un breve examen colocarlo junto con su madre en contacto piel a piel, cubierto con sabanillas tibias. Aquellos niños que nacen deprimidos deben recibirse bajo un calefactor radiante, previamente calentado. Estas medidas son adecuadas para los RN de término.

Cuidados en el prematuro. El secar y cubrir con paños tibios y usar calor radiante es insuficiente en los RN prematuros o con bajo peso al nacer. La evidencia actual recomienda otras estrategias en el cuidado de ellos para prevenir la hipotermia: una de estas es no secar al RN y usar una envoltura de polietileno que cubra totalmente la superficie corporal del niño, incluyendo la cabeza, dejando solo la cara descubierta. Esto ha demostrado una mejor mantención de la estabilidad térmica en los prematuros menores de 29 semanas, ingresando a la unidad de cuidado intensivo con una temperatura más alta que al realizar el manejo habitual. Es importante recalcar que el niño debe ser envuelto en la bolsa estando húmedo, sin ser secado. Para realizar procedimientos como ligadura del cordón umbilical o cateterización umbilical, se puede recortar el plástico y realizar el procedimiento sin retirar el plástico del cuerpo del RN. También se recomienda el uso de gorro de lana o microfibra no tubular. Otra medida recomendada es el uso de colchón con capacidad de calentarse y transmitir calor, su uso en los RN < 1.500 g se ha relacionado con menor ocurrencia de hipotensión y uso de dopamina. Varios trabajos muestran que los mejores cuidados de la termorregulación en RN prematuros durante la primera hora de vida, incluyendo el conjunto de las medidas arriba mencionadas, se han asociado con un positivo impacto en su pronóstico y menor incidencia de morbilidades como hemorragia intracraneana y retinopatía del prematuro.

HOSPITALIZACIÓN EN CUIDADO INTENSIVO

Como se mencionó, el cuidado de la termorregulación es muy importante en la primera hora de vida. Muchos estudios reportan que la mayoría de los RN prematuros son ingresados a la unidad de Neonatología con hipotermia, por ello deben instaurarse medidas al ingreso para evitar la hipotermia, dependiendo de las condiciones clínicas y el tipo de cuidado que requiera el RN. Este puede ser colocado bajo un calefactor radiante o en una incubadora.

Calefactor radiante. Es la fuente de calor de elección cuando el RN está inestable y requiere de acceso frecuente para su cuidado y realización de procedimientos invasivos. Permite una adecuada observación y manipulación, evitando que el niño se enfríe. En el RN en calefactor radiante, se producen mayores pérdidas insensibles de agua, por lo que debe usarse el menor tiempo posible trasladando a los prematuros a una incubadora de doble pared, apenas su condición lo permita, lo que disminuye las pérdidas por radiación. Las pérdidas insensibles en el calefactor radiante se pueden minimizar cubriendo el cuerpo del niño con plástico flexible, el que disminuye las pérdidas por convección y las demandas de energía radiante. No se recomienda el uso de cúpulas térmicas de plásticos rígidos porque impiden la transmisión de energía radiante.

Incubadora. La mayoría de los prematuros de menos de 2.000 g, requieren en las primeras horas temperaturas ambientales de más de 33 °C, por lo tanto, deben ser colocados

en una incubadora o calefactor radiante. Está demostrado que la incubadora es más efectiva en mantener un ambiente térmico neutral y están actualmente diseñadas para minimizar las pérdidas de calor por radiación, convección, conducción y evaporación. Permiten buena visibilidad y acceso al RN y algunas cuentan con balanza, lo que permite pesar al RN dentro de ella. Todo RN menor a 1.500 g debe ser cuidado en una incubadora. La temperatura de esta se fija de acuerdo a las tablas de temperatura neutral según peso, edad gestacional y cronológica (Tabla 9-1) y luego se ajusta para mantener la temperatura axilar en rango normal. La ubicación del sensor de temperatura y la mantención de la adherencia de este a la piel del niño son fundamentales para mantener estable el ambiente térmico neutral y t° en el RN. El desprendimiento del sensor de la piel del RN puede producir que la incubadora o calefactor radiante aumenten su temperatura a niveles peligrosos (hipertermia) con consecuencias que pueden llegar a ser fatales. El sensor debe ubicarse sobre una superficie lisa, no ósea y alejada de las zonas donde se encuentra grasa parda. No cubrir el sensor con ropa o pañal y no recostar al niño sobre el sensor. Para la medición de la temperatura axilar continua se ubicará el sensor en el hueco axilar, dejando la punta del sensor sin cubrir y fijándolo a la piel a 0,5 cm de la punta. Para temperatura cutánea o de piel ubicar el sensor en línea media abdominal entre apéndice xifoides y el ombligo. En hospitales que no disponen de incubadoras, deberá colocarse al prematuro en cuna radiante con colchón de agua térmico o un plástico delgado.

Humedad adicional en incubadoras. La humedad permite mantener mejor la temperatura del RN, disminuyendo las pérdidas de calor por evaporación. También facilita el manejo del balance de líquidos y electrólitos, disminuyendo las pérdidas insensibles de agua y, además, ayuda a mantener la integridad de la piel. La evidencia recomienda que todo RN menor de 30 semanas de gestación sea colocado en una incubadora con humedad adicional (1A). El nivel óptimo de humedad es determinado por la edad gestacional, días de vida, maduración de la piel y patología de base del RN. Su uso se recomienda los primeros 14 días de vida durante el período de maduración de la piel. La AAP recomienda a la primera semana de vida una humedad relativa del aire de 80% y 85%, y la segunda semana de 70% a 75%. Posteriormente, no debería ser inferior a 50% y 55%. Algunos trabajos han reportado sobrecalentamiento en el RN al usar humedad adicional, pero la mayoría de las veces es por dificultades en la monitorización y ajuste. Se debe controlar y monitorizar estrictamente la temperatura cada vez que se modifique la humedad. Es fundamental evitar la hipertermia inducida por los cuidados de enfermería.

Es recomendable evaluar diariamente el manejo del ambiente térmico, registrar las temperaturas del niño y de la incubadora. Usar protocolo de mínima manipulación, agrupando exámenes y procedimientos, evitando la frecuente abertura de la incubadora y estimulación del niño, que altera tanto sus pérdidas de calor como su sueño y actividad.

CUIDADOS EN PROCEDIMIENTOS ESPECIALES

Cirugía. Diversos factores involucrados en una cirugía hacen que los RN sean tan vulnerables en este contexto. Sin el aislamiento que proporciona la piel, se produce pérdida directa de calor de los órganos del interior del cuerpo hacia el medio ambiente. Debe efectuarse bajo calefactor radiante, pero el uso de los paños que cubren al RN para delimitar el campo quirúrgico dificulta la transmisión de calor, como su ajuste y control. Esto debe complementarse con acostar al RN sobre una superficie tibia, idealmente un colchón que pueda calentarse y transmitir calor al niño. Deben considerarse todas las precauciones mencionadas respecto del manejo del ambiente, en especial, las condiciones de la sala de operaciones, temperatura, superficies radiantes y corrientes de aire. El tipo de cirugía también influye en que el RN se enfríe. Si las condiciones lo permiten, el realizar ciertas cirugías en la misma unidad de recién nacidos puede favorecer la mantención de la temperatura de estos niños, que en otras condiciones se exponen fácilmente a hipotermia.

Exanguinotransfusión. Cuidar que la sangre esté entibiada a la temperatura ambiente y realizar procedimiento bajo calor radiante con servocontrol de t°.

Sedación. Disminuye la actividad física y el tono muscular, por lo que el RN está más expuesto a pérdidas de calor.

Traslado del RN. Hay evidencia de que el pronóstico de los niños que llegan fríos en un traslado es más reservado. Se debe estabilizar la t° del RN antes de trasladarlo, por ello, usar una incubadora de transporte de doble pared y una cubierta de plástico flexible. El vehículo debe permitir mantener en su interior una temperatura de 25 °C a 26 °C.

BIBLIOGRAFÍA

Bell EF, Rios GR. Air versus skin temperature servo control of infant incubators. J Pediatr 1983; 103:954.

Bligh J, Johnson KG. Glossary of terms for thermal physiology. J Appl Physiol 1973; 35:941-46.

Browne JV. Early relationship environments: Physiology of skin-to-skin contact for parents and their preterm infants. Clin Perinatol 2004; 31:287-98.

Brück K. Neonatal thermal regulation. En: Polin RA, Fox WW. Fetal and neonatal physiology. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998; 671-702.

Cramer K, Wiebe N, Hartling L *et al.* Heat loss prevention: A systematic review of occlusive skin wrap for premature neonates. J Perinatol 2005; 25:763-69.

Dahm L, James L. Newborn temperature and calculated heat loss in the delivery room. Pediatrics 1972; 49:504-13.

Flenady VJ, Woodgate PG. Radiant warmers versus incubators for regulating body temperature in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4):CD000435.

Fransson AL, Karlsson H, Nilsson K. Temperature variation in newborn babies: Importance of physical contact with the mother. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005; 90: F500-04.

Gray PH, Flenady V. Cot-nursing versus incubator care for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2011; Issue 8. Art Nº: CD003062. DOI: 10.1002/14651858. CD003062.pub2.

Gaylord MS, Wright K, Lorch K. Improved fluid management utilizing humidified incubators in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2001; 21:438-44.

Gunn TR, Ball KT, Power GG, Gluckman PD. Factors influencing the initiation of nonshivering thermogenesis. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:210.

Gunn TR, Gluckman PD. Perinatal Thermogenesis. Early Hum Dev 1995; 42(3):169-183.

Hackman PS. Recognizing and understanding the cold-stressed term infant. Neonatal Netw 2001; 20:35-41.

Hazan J, Maag U, Chessex P. Association between hypothermia and mortality rate of premature infants-revisited. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:111.

Hsu KH, Chiang MC, Lin SW, Lin JJ, Wang YC, Lien R. Thermal Blanket to improve thermoregulation in preterm infans: A randomized controlled trial. Pediatr Crit Care Med 2015; 16:637-43.

Knobel RB, Wimmer JE Jr, Holbert D. Heat loss prevention for preterm infants in the delivery room. J Perinatol 2005; 25:304-08.

Leadford A, Warren J, Manassyan A *et al.* Plastic bags for prevention of hypothermia in preterm and low birth weight infants. Pediatrics 2013; 132:e128-134.

Lyon AJ, Pikaar ME, Badger P, McIntosh N. Temperature control in very low birthweight infants during first five days of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1997; 76(1):F47-50.

Marshall G, Luque MJ, González A, D'Apremont I, Musante G, Tapia JL. Center variability in risk of adjusted length of stay for very low birth weight infants in the Neocosur South American Network. J Pediatr (Rio J) 2012; 88(6):524-30.

McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev 2010; (3)CD004210.

Morishima HO, Caton D, Clapp J, Barron DH. Thermal and metabolic features of life in uterus. Clin Obstet Gynecol 1970; 13:549-64.

Pinheiro JM, Furdon SA, Boynton S *et al.* Decreasing hypothermia during delivery room stabilization of preterm neonates. Pediatrics 2014; 133(1):e218-226.

Reynolds R, Pilcher J, Ring A, Johnson R, McKinley P. The golden hour: care of the LBW infant during the first hour of life. One unit´s experience. Neonatal Netw 2009; 28(4):211-19.

Short MA. A comparison of temperature in VLBW infants swaddled versus unswaddled in a double-walled incubator in skin control mode. Neonatal Netw 1998; 17(3):25-31.

Silvermann W, Festig J, Erger A. The influence of the thermal environment upon survival of newly born premature infants. Pediatrics 1958; 22:876.

Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36 °C in low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2002; (1):CD001074.

Sinclair L, Crisp J, Sinn J. Variability in incubator humidity practices in the management of preterm infants. J Paediatr Child Health 2009; 45:535-40.

Tander B, Bakis S, Kara-Kaya D, Ariturke E, Rizalar R, Bernay F. Risk factors influencing inadvertent hypothermia in infants and neonates during anesthesia. Paediatr Anaesth 2005; 15:574-79.

Turnbull V, Petty J. Evidence-based thermal care of low birthweight neonates. Part one. Nursing Children and Young People 2013; 25:18-22.

Vohra S, Roberts RS, Zhang B *et al.* Heat loss prevention (HeLP) in the delivery room: A randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. J Pediatr 2004; 145(6):750-53.

Wheldon AC, Rutter N. The heat balance of small babies nursed in incubators and under radiant warmers. Early Hum Dev 1982; 6:131.

HIJO DE MADRE DIABÉTICA

J. L. Tapia I. • C. Fernandez N. • J. Fabres B.

10

La asociación entre diabetes y embarazo tiene una frecuencia que va del 1% al 25,5%, variando, según la población estudiada, el área geográfica y los criterios diagnósticos. Esta asociación puede presentarse de dos formas:

- **Diabetes pregestacional.** Es aquella en que existe el antecedente pregestacional de la enfermedad. Representa el 10% al 20% de las embarazadas diabéticas.
- **Diabetes gestacional.** Se inicia o es reconocida por primera vez durante el embarazo. Representa el 80% al 90% de las embarazadas diabéticas.

Ambos tipos determinan un aumento en el riesgo perinatal, asociándose a macrosomía, sufrimiento fetal y complicaciones metabólicas en el RN. Existe evidencia además que esta exposición *in utero* determina una alteración a largo plazo, aumentado el riesgo metabólico, de obesidad y de alteraciones de la respuesta inmune durante la niñez y adultez.

En el caso de la diabetes pregestacional, esta además se asocia a muerte fetal, malformaciones, enfermedad de membrana hialina (EMH) y retardo del crecimiento.

Durante la última década ha existido un importante cambio en el perfil epidemiológico de esta enfermedad. Por una parte, se observa un importante aumento de diabéticas pregestacionales, y por otra, una inversión en la tasa de diabéticas pregestacionales tipo I versus tipo II (100:1 a 35:65).

El manejo obstétrico estará determinado por el tipo de diabetes, siendo en aquellas pregestacionales fundamental la planificación del embarazo, para lograr niveles óptimos de control metabólico y uso de ácido fólico al menos 3 meses previos a la gestación. Los valores de HbA1c (hemoglobina glicosilada) tomados antes y durante la gestación darán una idea del ambiente en que se ha desarrollado el feto. En la Tabla 10-1 se detallan los objetivos terapéuticos de control metabólico.

Tabla 10-1. Control prenatal

Objetivo terapéutico: HbA1c < 6,5% Glicemia ayuno: 70 a 90 Glicemia 2 h posprandial 90 a 120 mg/dL
Ecocardiograma fetal en pacientes DMPG entre 22 a 24 semanas.
Valoración del crecimiento fetal mensual desde 28 a 30 semanas, con biometría y LA.

PROBLEMAS QUE PUEDE PRESENTAR UN HIJO DE MADRE DIABÉTICA Y SU FISIOPATOLOGÍA

Desde un punto de vista práctico los separaremos según el período en que constituyen mayor problema:

Embarazo

En la madre. Hiperglicemia, hipoglicemia, cetoacidosis, polihidroamnios, preeclampsia, infecciones urinarias a repetición.

En el feto. Es fundamental comprender que el paso de glucosa por la placenta es por difusión simple, lo cual determina que hiperglicemias maternas determinen hiperglicemias fetales. El feto por su parte responde con una hiperinsulinemia secundaria, esta última actúa como una importante hormona de regulación del crecimiento fetal, lo cual determina un crecimiento excesivo del feto. Por otra parte, la hiperglicemia en el espacio intervelloso podría determinar una disminución funcional de este, lo que se traduciría en una disminución del transporte de oxígeno, mayor riesgo de hipoxemia y, por tanto, de muerte fetal. Esto además determinaría un aumento de eritropoyetina y, por ello, de la eritropoyesis con hiperviscosidad, poliglobulia y aumento de riesgo de hiperbili y trombosis neonatal.

Todo lo anterior, entonces, puede derivar en:

- **Aborto y mortinato.**
- **Parto prematuro.**
- **Macrosomía** (MCSF): el principal factor es el hiperinsulinismo fetal, sin embargo, se ha observado que el grado de obesidad materna guarda también un rol importante, probablemente asociado a dislipidemia. En nuestra unidad se ha logrado disminuir la tasa global de macrosomía del

67% en 1970 al 16,7% al 2010, siendo estas casi el doble si la madre tiene IMC > 25 (10,4% versus 24,6%).

- **Retardo del crecimiento intrauterino.** Es más infrecuente que la macrosomía y representa un mayor compromiso placentario, generalmente en el contexto de un daño vascular en pacientes con diabetes pregestacional.

Parto. Las complicaciones del parto se deben principalmente a macrosomía:

- **Distocia y traumatismo neonatal.** Es sabido que los HMD debido a su distribución de grasa corporal tienen mayor riesgo de retención de hombros incluso con pesos fetales comparables. Por ejemplo, en población inglesa se han reportado tasas en RN >4.000 g de 4% versus 16% al comparar embarazos sin DG con aquellos HDM. La mayoría de las guías internacionales recomienda la interrupción vía alta cuando la estimación de peso fetal (EPF) sea > 4.500 g. En nuestra unidad ese valor se ha fijado en los 4.000 g cuando se trata de pacientes con DG.
- **Sufrimiento fetal agudo** (especialmente en el contexto de distocia de hombros).
- Mayor **incidencia de cesárea** y **parto instrumental** (en el contexto de MCSF).
- **Trauma obstétrico** en la madre.

Período neonatal

Hipoglicemia. Constituye el problema más frecuente. Su incidencia fluctúa entre el 27% y el 50% en todos los HMD. Se debe a hiperinsulinismo, disminución de la entrega de glucagón y depresión de la respuesta de catecolaminas (Capítulo 19: *Hipoglicemia-Hiperglicemia*). El período de mayor riesgo se extiende hasta las 48 h de vida y las primeras 6 h son las más críticas, pudiendo aparecer incluso en los primeros minutos.

Hipocalcemia. Se presenta hasta en el 50% de los HMD insulinodependientes, generalmente en las primeras 24 h. Se debe a una disminución de la respuesta de la hormona paratiroidea y/o a hipomagnesemia asociada. Si no se corrige con aporte de calcio debe administrarse paralelamente magnesio (Capítulo 20: *Trastornos del calcio, fósforo y magnesio*).

Hipomagnesemia. También es más frecuente en el HMD. Debe sospecharse en hipocalcemia que no responde a tratamiento.

Enfermedad de membrana hialina. La hipótesis más aceptada es que el hiperinsulinismo fetal interfiere en la síntesis del surfactante. El HMD tiene una maduración más tardía de los neumocitos tipo II y la insulina antagoniza el efecto de maduración que produce el cortisol, con menor producción de dipalmitoil-lecitina. El índice lecitina/esfingomielina (L/E) > 2 en líquido amniótico es poco confiable en HMD, ya que existen muchos falsos positivos. Es más seguro usar índice mayor que 3, o mejor aún, que el fosfatidilglicerol sea mayor del 3% para predecir madurez pulmonar (Capítulo 27: *Enfermedad de membrana hialina (EMH)*).

Poliglobulia. Incidencia: del 5% al 30%. Se ha demostrado aumento de eritropoyetina circulante en HMD que sería explicable por: menor entrega de O_2 desde la madre al feto debido a disfunción del espacio intervelloso secundaria a hiperglicemia persistente, aumento del consumo de O_2 en feto, hiperinsulinismo y eritropoyesis inefectiva en fetos HMD.

Hiperbilirrubinemia. Más frecuente que en la población normal, estaría determinada por: poliglobulia, eritropoyesis inefectiva aumentada e inmadurez enzimática hepática.

Miocardiopatía hipertrófica. Es propia del HMD, siendo su incidencia tan alta del 25% al 75% de los casos. Se debe a una hipertrofia e hiperplasia miofibrilar por hiperinsulinismo que afecta principalmente el *septum* interventricular. Su asociación es principalmente con niveles maternos de leptina, y no con hiperglicemia como se podría pensar. Su clínica es muy variable, desde pacientes asintomáticos hasta falla cardíaca y muerte por obstrucción del tracto de salida aórtico. Se debe sospechar en todo HMD con insuficiencia cardíaca o SDR de etiología poco clara. El diagnóstico de certeza es por ecocardiografía. Existe controversia sobre la indicación de ecocardiografía. A nivel prenatal se recomienda solicitarla en todos los pacientes DPG, sin embargo, la indicación en DG no es tan clara. A nivel posnatal, se recomienda reservar a pacientes sintomáticos, teniendo un alto nivel de sospecha. Un parámetro útil, en ausencia de otra cardiopatía, es el índice entre los grosores de pared libre del VI/ *septum*; el cual se encuentra invariablemente aumentado (normal < 1,3). El pronóstico es bueno, la mayoría está asintomática al mes de vida y la hipertrofia regresa lentamente.

Malformaciones. La incidencia llega a ser 2 a 3 veces mayor que en la población normal (4% a 6% versus 2% a 3%). Esta tiene gran asociación con el control metabólico periconcepcional, existiendo un aumento de riesgo exponencial con niveles de HbA1c > 7. No existe diferencias entre DPG tipo I o II. Como agentes etiológicos se han señalado una mayor predisposición genética y el efecto adverso que podría tener la hiperglicemia sobre la multiplicación celular durante el primer trimestre del embarazo (reflejado en los valores de HbA1c). También la hipoglicemia y aumento de cuerpos cetónicos podría estar asociada a mayor frecuencia de malformaciones. Lo cierto es que un buen control de la glicemia en el embarazo disminuye el riesgo de malformaciones.

Las malformaciones más frecuentes en HMD son:

- **Cardiovasculares**: TGA, CIV, DAP, ventrículo único, heterotaxia, hipoplasia de VI.
- **SNC**: anencefalia, encefalocele, mielomeningocele, espina bífida y holoprosencefalia. Síndrome de regresión caudal: corresponde a una malformación característica de la embriopatía diabética, siendo su riesgo 200 a 600 veces mayor en HMD. Comprende un espectro de defectos congénitos con diversos grados de anormalidades musculoesqueléticas asociadas a alteraciones neurológicas, genitourinarias, gastrointestinales y cardíacas, que van

desde ano imperforado, agenesia sacra, ausencia de vértebras lumbares y torácicas, hasta siringomielia.
- **Renales**: agenesia, doble uréter, trombosis de vena renal.
- **Gastrointestinales**: atresia anorrectal y colon izquierdo pequeño. La incidencia de este es baja y su etiología incierta. Se presenta como obstrucción intestinal baja. El pronóstico es bueno, no requiere cirugía ya que el tránsito intestinal por lo general se normaliza espontáneamente o después de un enema.
- **Pulmonares**: hipoplasia (asociada a agenesia renal).

DIAGNÓSTICO

HMD comprobado. El diagnóstico de certeza está basado en los antecedentes maternos.

Sospecha de HMD. Todo RN GEG, especialmente si tiene las características físicas que clásicamente se han designado como "típicas" de HMD: obeso con panículo adiposo aumentado, aspecto pletórico, facie abultada característica "mofletuda", abdomen globuloso, aumento de la circunferencia de hombros (CH), "aspecto de jugador de fútbol americano". La circunferencia craneana (CC) es normal. La diferencia entre CH y CC puede ser de ayuda diagnóstica, ya que esta suele no exceder los 2 a 3 cm, pero en estos casos suelen ser > 7 cm.

En todo RN con sospecha diagnóstica debiera realizarse una Hb glicosilada en la madre.

TRATAMIENTO

Consideramos hospitalización preventiva en nuestra unidad:
- Todo HMD < 2.000 g y/o < 34 semanas.
- En los HMD insulinodependiente GEG, y en los HMD PEG, valorar caso a caso.

Si se decide la hospitalización por los factores antes mencionados, recomendamos iniciar infusión de glucosa parenteral (4 a 6 mg/kg/min) antes de los 30 minutos de vida.

Controles de laboratorio mínimos

Existe controversia en este punto. En nuestra Unidad se recomienda realizar en todo HMD a lo menos un hematocrito central y glicemia seriada en primeras 48 h (a lo menos una glicemia a las 2 horas de edad). En los casos que se **hospitalizan** se controlan:
- Glucosa en cinta a las: 30', 1, 4, 8, 12, 24, 36, 48 horas; y todas las veces que las condiciones clínicas del RN lo requieran. Valor < 45 mg/dL: controlar glicemia.
- Hematocrito central: 2 h de edad.
- Calcemia: 8, 24 y 48 h. Si el calcio iónico es < 4,5 mg/dL o el calcio total < 7,0 mg/ dL y no responde a tratamiento, controlar magnesemia (Capítulo 20: *Trastornos del calcio, fósforo y magnesio*).

Recomendaciones específicas de tratamiento

En HMD hipoglicémico se comienza infusión de glucosa parenteral 4 a 6 mg/kg/ min y luego titular según controles de glicemia. Debido al estímulo hiperglicémico mantenido in utero, las células se hacen hipersensibles y ante una carga exagerada de glucosa responden con una liberación desmedida de insulina. Por esto, se recomienda aportar la mínima cantidad de glucosa necesaria para mantener una glicemia normal.

Recomendamos el inicio precoz de la alimentación (2 h de vida) cuando las condiciones del niño lo permitan, ojalá con leche materna. Para el tratamiento de otras complicaciones que puede tener el HMD, remitirse a capítulos respectivos.

BIBLIOGRAFÍA

Balsells MA, García-Patterson I, Gich, Corcoy. Maternal and Fetal Outcome in Women with Type 2 Versus Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(11):4284-91.

Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, Jensen DM, Ringholm L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? J Matern Fetal Neonatal Med 2013; 26(17):1682-86.

Guerin A Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in prepregnancy diabetes. Diabetes Care 2007; 30(7):1920-25.

HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. BJOG 2010; 117(5):575-84.

Hartlin L *et al.* Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta analysis. Ann Intern Med 2013; 159:123.

Lisowski L, Verheijen PM, Copel JA *et al.* Congenital Heart Disease in Pregnancies Complicated by Maternal Diabetes Mellitus. An International Clinical Collaboration, Literature Review, and Meta-Analysis. Herz 2010; 35:19-26.

Luque MJ, Fernández R, Tuca MJ *et al.* Síndrome de regresión caudal. Caso clínico. Rev Chil Pediatr 2010; 81:147-53.

Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. Diabetes Care 2015; 38(1):34-42.

Nazer Herrera J, García Huidobro, Cifuentes Ovalle L. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. Rev Méd Chile 2005; 133:547-54.

Yeh J, Berger S. Cardiac Findings in Infants of Diabetic Mothers. NeoReviews 2015; 16(11):e624.

EMBARAZO MÚLTIPLE

J. L. Tapia I. • I. D'Apremont O. • M. J. Robles S.

11

Actualmente 1 de cada 250 nacimientos es producto de embarazo múltiple (EM): gemelos, trillizos o más. En Estados Unidos, por ejemplo, en el 2003 se registraron 128.000 gemelos y 7.600 trillizos en un total de 4.089.000 recién nacidos vivos (RNV) con un promedio cercano de 31,5 gemelos y 1,9 trillizos o más por cada 1.000 RNV. Esto representa un aumento del 65% de los nacimientos múltiples en comparación con la década de los ochenta. En el global, representan el 1,25% de los RNV. El mayor número de gemelos se describe en Nigeria y el menor en Japón, cifra que ha aumentado en la última década.

Muchos factores han influido en el aumento de la tasa de EM, principalmente, el aumento de embarazos en mujeres de edad avanzada. El retraso etario del inicio de la maternidad, la incorporación de técnicas de reproducción asistida (TRA) y el uso de inductores de ovulación, ha aumentado notoriamente la incidencia de embarazos multicigotos y monocigotos, convirtiéndose, en la **actualidad**, en los principales responsables del aumento de los EM. Sin embargo, y asociado a los riesgos de este tipo de embarazo, se ha regulado la implantación de más de dos huevos fertilizados, motivo por el cual los embarazos triples o de más generales han disminuido. Las mujeres entre 20 y 24 años tienen una tasa de embarazo múltiple de 22,4 por 1.000 versus aquellas entre 40 y 44 años, caso en la cual aumenta hasta 51,3 por 1.000. Los tratamientos de fertilidad incrementan la posibilidad de EM hasta en 10 veces en comparación con la gestación espontánea.

En Chile, entre 2000 y 2009 el EM aumentó el 11%, elevándose del 1,66% al 1,84% del total de nacidos vivos.

En datos regionales sudamericanos provenientes de la Red Neonatal Neocosur, en RN de muy bajo peso (500 a 1.500 g), se encuentra una incidencia de EM del 18,2% (2001 a 2014).

Los embarazos gemelares representan 3 a 7 veces mayor riesgo materno y fetal comparado con las gestaciones únicas. El manejo específico de esta entidad requiere de experiencia y habilidad, por lo que deben ser referidos a centros terciarios. Las principales complicaciones maternas son: hiperémesis gravídica, preeclampsia, diabetes gestacional, anemia, desprendimiento prematuro de placenta, polihidroamnios, parto prematuro, metrorragia posparto y, finalmente, trastornos psicológicos secundarios. Las complicaciones fetales son: mayor riesgo de morir de uno de los gemelos (3 a 10 veces más que en una gestación única) y mayor morbilidad, que está estrechamente relacionada con la prematuridad. De hecho, en 2009 se reporta que 62,47% de los EM nacieron prematuros.

Si bien la mortalidad perinatal de los gemelos ha descendido en los últimos 10 años, sigue siendo 4 veces mayor que la población general en el caso de los embarazos dobles y 6 veces mayor en los triples. Se atribuye fundamentalmente a la prematurez: el 50% de los gemelos dobles y el 88% de los triples se resuelve antes de las 37 semanas. El riesgo de nacer con bajo peso de nacimiento (< 2.500 g) es 10 veces mayor en los dobles y 18 a 20 veces mayor en los triples. También influyen otras complicaciones como: anomalías de cordón y placenta, interposición entre ambos fetos, prolapso de cordones, presentaciones distócicas, parto laborioso y traumatismo de parto.

El EM representa aproximadamente el 11% de la mortalidad neonatal y entre el 15% a 20% en nuestro país.

TIPOS DE EMBARAZO MÚLTIPLE

Hay dos tipos de embarazo gemelar: monocigoto y multicigoto (Tabla 11-1).

Embarazo monocigoto. Es el resultado de la fertilización de un óvulo por un espermio que se divide en los primeros 15 días de su desarrollo. Los gemelos pueden diferir fenotípicamente, aun cuando genéticamente son idénticos. La tasa de monocigotos es constante y alcanza a 3,5/1.000 embarazos; y no está influenciada por factores hereditarios ni ambientales.

Embarazo dicigoto. Corresponde a la fertilización de dos óvulos por dos espermios. La tasa de gemelos multicigotos es variable (4 a 50/1.000) y está influenciada por la herencia (transmitida autonómicamente, pero expresada por la madre), por la raza (menos frecuente en asiáticos), por la edad y paridad materna (aumenta a mayor paridad y sobre los 30 años de edad materna, con un *peak* a los 37 años) y el grado de nutrición (disminuye con la desnutrición materna). La tasa

Tabla 11-1. Determinación de la cigocidad en gemelos

Cigocidad	Placentación	Sexo	Incidencia	Malformación congénita	Grupo sangre
Monocigotos	Bicorial/ Biamniótica	Mismo sexo	20%	2 a 3 veces mayor	Igual
	Monocorial/ Biamniótica				
	Monocorial/ Monoamniótica				
Dicigotos	Bicorial/ Biamniótica	Igual o diferente	80%	Similar a embarazos únicos	Igual o diferente

de dicigotos generados en forma espontánea ha sido usada como marcador de fertilidad humana.

Placentación. El tipo de placentación dependerá del momento en que ocurre la división luego de la fertilización, y claramente está asociada a la mortalidad perinatal.

Si bien los embarazos dicigotos siempre tienen una placenta tipo bicorial y biamniótica, la placentación de los embarazos monocigotos dependerá del momento en que ocurre la división luego de la fertilización: si la división ocurre en las primeras 48 horas la placentación será bicorial-biamniótica; su frecuencia es del 30% y representa el tipo con menor tasa de mortalidad perinatal con el 9%. Si la división ocurre entre los días 3 y 8, la placentación será monocorial-biamniótica: su frecuencia es del 68%, las comunicaciones vasculares son frecuentes y los gemelos pueden cursar con síndrome de transfusión feto-fetal; la tasa de mortalidad alcanza el 26%. Si la separación ocurre entre los días 9 y 12, la placentación será monocorial-monoamniótica, tiene una frecuencia del 1%, como no existe amnios que separe a los fetos, los cordones pueden entrelazarse y anudarse, por lo que este tipo de placentación está asociada con el 50% al 60% de mortalidad perinatal. Finalmente, si la separación ocurre después del día 13 se generan siameses (ocurrencia de 1/600 embarazos gemelares).

Los riesgos se enfrentan según la condición de la gestación:

- **Gestación monocoriónica**: transfusión feto-fetal y riesgo vital del gemelo sobreviviente en caso de fallecer su hermano después de las 20 semanas.
- **Gestación monoamniótica**: accidentes de cordón y polihidroamnios.

COMPLICACIONES

Por definición todo EM es de alto riesgo. Por esto, deben ser derivados a centros terciarios con capacidad resolutiva para las potenciales complicaciones de la madre y los RN. La ecografía obstétrica es una herramienta fundamental para determinar la cantidad y placentación de los mismos, además de permitir realizar el seguimiento de biometría fetal, ubicación y flujos placentarios, longitud del cuello uterino, entre otros.

Las complicaciones más frecuentes son:

1. **Trabajo de parto prematuro.** El parto prematuro es uno de los mayores contribuyentes a la morbilidad neonatal de los EM, con tres principales causas: inicio de trabajo de parto prematuro (45% al 60%), la rotura prematura de membranas (RPM) y la decisión médica de interrumpir el embarazo por causa materna o fetal, fundamentalmente hipertensión materna y preeclampsia, retardo de crecimiento intrauterino, desprendimiento placentario y muerte fetal. La RPM se puede asociar además a distocia de posición y prolapso de cordón. El cerclaje preventivo (cuyo resultado sigue siendo controvertido en EM) aumenta el riesgo de corioamnionitis, RPM y sangramiento. El promedio de gestación es inverso al número de fetos. Los últimos años se ha desarrollado una línea de investigación que asocia los niveles de vitamina D en la madre con riesgo de parto prematuro, asociándose un déficit de esta a mayor riesgo. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que permita recomendar su suplementación rutinaria.
   Se ha demostrado una mejor predicción de parto prematuro, vigilando la longitud cervical. El manejo del trabajo de parto prematuro no difiere del embarazo único, pero debe considerarse que la gran diferencia con la gestante de un feto único es que el EM se caracteriza por aumento del volumen plasmático, disminución de la presión coloidoosmótica y mayor severidad de la anemia.
2. **Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU).** El concepto obtenido de modelos animales se basa en una relación inversa entre tamaño de la camada y la duración de la gestación (EG) así como el peso de nacimiento (PN). El humano no es una excepción, estableciéndose que el embarazo único tiene un promedio de EG y PN de 39 semanas y 3.357 g, respectivamente; mientras que el embarazo doble tiene un promedio de 35,8 semanas y 2.389 g; y el embarazo triple de 32,5 semanas y 1.735 g. El crecimiento intrauterino en un EM, sin complicaciones, es normal hasta el segundo trimestre (entre las 28 y 32 semanas) y posteriormente se observa una restricción fisiológica de crecimiento. Al comparar los embarazos únicos con los múltiples esta adaptación se inicia antes: los dobles a las 32 semanas, los triples entre las 29 y 30 semanas y los cuádruples a las 27 semanas aproximadamente. Pero lo novedoso de esta observación está en los nuevos aportes que plantean que esta situación correspondería a una adaptación del crecimiento de los fetos, y que al iniciarse un cambio en el ambiente nutricional uterino se

promueve la maduración. Si el nacimiento ocurre antes de que la adaptación promueva la maduración, el embarazo termina en un RN con bajo o muy bajo peso de nacimiento.

3. **Discordancia de crecimiento entre los gemelos.** La discordancia es definida como la diferencia ≥ al 20% en el PN entre gemelos. Complica al 15% de los EM. Esto se ha asociado a un mayor riesgo de morbimortalidad, que oscila entre el 40% y el 80%, si se compara al grupo que tiene una diferencia de peso menor al 10%. La discordancia es el resultado de la incapacidad uterina para nutrir equitativamente a los productos de la gestación. Si la discordancia se observa en la primera mitad del embarazo, probablemente se relacione con factores intrínsecos y puede constituir una señal de malformación. En la segunda mitad del embarazo es posible encontrar una disparidad en el crecimiento de los gemelos, que en más del 50% de los casos corresponderá a uno de los gemelos con peso de nacimiento adecuado para la EG (AEG) y el otro pequeño para la EG (PEG).
   Si la discordancia es severa (> 30%) se asocia a una mortalidad perinatal 11 veces mayor que sin discordancia. Se recomienda internacionalmente clasificar a los gemelos como PEG o AEG, usando las curvas de CIU para fetos únicos.
4. **Riesgo asociado al orden de nacimiento.** Si se comparan los efectos del orden de nacimiento, el segundo gemelo tiene mayor riesgo de presentar síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y enfermedad pulmonar crónica (EPC), esto evaluado en la era de mejor cuidado prenatal, amplio uso de esteroides antenatal y uso de surfactante posnatal, independientemente de la vía de parto. Además, el segundo gemelo tiene mayor riesgo de Apgar bajo al 1 y 5 minutos, hemorragia intraventricular (probablemente relacionado con mayor resistencia de las arterias uterinas durante la gestación), necesidad de intubación en relación con SDR severo, asfixia y mortalidad perinatal.
5. **Síndrome de transfusión feto-fetal (TFF).** Esta patología es casi exclusiva de los embarazos monocoriónicos. Afortunadamente, este tipo de embarazo gemelar alcanza el 30%, de los cuales hasta el 15% puede presentar TFF. Para todos los embarazos gemelares, el riesgo de padecerla es de 4,5%; es la causa más importante de discordancia de crecimiento y de complicaciones perinatales. Debe sospecharse siempre ante el hallazgo de la secuencia oligoamnios y polihidroamnios en los gemelos. Su causa es secundaria a conexiones vasculares entre las circulaciones fetales y la consecuencia es una desigual distribución del flujo sanguíneo hacia un feto, produciendo un *shunt*, unidireccional, que sobreoferta al gemelo receptor y anemiza al gemelo donante. Si esta situación no es tratada, la posibilidad de muerte fetal llega hasta 80% y los sobrevivientes presentan un alto riesgo de secuela neurológica. Generalmente es una complicación asintomática para la madre, por lo que el seguimiento ecográfico cada 3 semanas constituye la recomendación actual en los gemelos monocoriales.

   La transfusión interfetal en un embarazo monocoriónico es común, pero es el desbalance transfusional el que provoca las manifestaciones clínicas. Hay 2 tipos de anastomosis vasculares placentarias: superficiales y profundas. Las superficiales conectan vasos del mismo tipo (anastomosis arterioarterial y venovenoso), que median el flujo sanguíneo bidireccional. Las profundas consisten en una arteria coriónica de uno de los gemelos que se hunde en el territorio placentario para alimentar a un cotiledón adyacente y conforma una o más anastomosis arteriovenosas. De esta manera pueden transfundirse cantidades significativas de sangre desde el gemelo del lado arterial (donante) al del lado venoso de la conexión (receptor). El gemelo donante puede presentar retraso de crecimiento, oligoamnios con hipovolemia y anemia; si el oligoamnios es prolongado se puede desarrollar la secuencia de Potter (hipoplasia pulmonar, deformidad de extremidades y deformación facial). El gemelo receptor puede presentar polihidroamnios con hipervolemia, poliglobulia e hipertrofia cardíaca, llegando incluso a desarrollar hidrops fetal.
   La manifestación más extrema de la TFF es la secuencia de perfusión arterial reversa (*Twin Reversed Arterial Perfusion* = TRAP), que se desarrolla en aproximadamente el 1% de los embarazos gemelares monocigotos, en que uno de los gemelos es acárdico. El gemelo normal perfunde al gemelo acárdico a través de anastomosis arterioarterial y venovenosas. Esta secuencia se asocia al 35% de mortalidad por falla cardíaca y además con alteraciones neurológicas a largo plazo en el sobreviviente.
   Una presentación de cierta frecuencia del síndrome de TFF es el atrapamiento gemelar (*stuck twin*), que se refiere al hallazgo ultrasonográfico en un embarazo monocoriónico biamniótico de uno de los gemelos, con un saco oligoamniótico fijo a una pared uterina adyacente.
6. **Muerte de uno de los fetos.** La muerte *in utero* de uno de los fetos no es infrecuente; solo el 50% de los embarazos gemelares diagnosticado por ecografía en el primer trimestre llega a término con dos niños vivos. El fenómeno del gemelo evanescente se observa en el 21% al 25% de las pacientes, y si es precoz no representa mayor riesgo del embarazo.
   Si esta situación se presenta en segundo o tercer trimestre, el riesgo de morbilidad aumenta, ya sea por el ambiente intrauterino adverso, que fue responsable de la muerte del otro feto, o por coagulación intravascular diseminada, especialmente cuando existen anastomosis vasculares en el caso de placentación monocoriónica. Esto permite que los productos sanguíneos del feto muerto pasen al sobreviviente, quien al nacer puede presentar signos de CID con trombosis, infartos y necrosis en algunos órganos, con defectos tales como microcefalia, hidroencefalia, atresia intestinal, aplasia de cutis o amputación de una extremidad. Se asocia a un elevado riesgo de parto prematuro y RCIU.

7. **Malformaciones congénitas.** Las alteraciones congénitas ocurren en aproximadamente el 6% de los embarazos múltiples y representan el doble de frecuencia que en fetos únicos. El riesgo en los monocigotos es 2,5 veces mayor que en los dicigotos o los únicos, y están presentes tanto en las pérdidas como en los sobrevivientes.
   Las anomalías se pueden ordenar en: malformaciones, disrupciones y deformaciones.
   - **Malformaciones.** Incluyen anomalías de la cloaca, defectos del tubo neural y cardiopatías (teratoma sacrococcígeo, sirenomelia, malformaciones del seno urogenital, anencefalia, holoprosencefalia, hidrocefalia, VATER). En particular, las anomalías de la línea media están asociadas a la gemelaridad, tales como fetos unidos y acáridos, que son exclusivas de los gemelos. Las cardiopatías observadas en gemelos monocigotos pueden estar asociadas a conexiones vasculares placentarias.
   - **Disrupciones.** Incluyen microsomía hemifacial, labio leporino, defectos de miembros, y probablemente se relacionan con la distribución de una circulación placentaria única, como es el caso de los monocigotos.
   - **Deformaciones.** La mayor frecuencia de displasia de caderas, pie bot, craneosinostosis está asociada a la constricción y ocupación intrauterina. En general no están asociadas a alteraciones cromosómicas, por tanto, el cariograma es normal y se producen durante la embriogénesis.
8. **Accidentes de cordón.** Es una condición única de los embarazos monocoriales monoamnióticos. Su incidencia varía desde 42% a 80% y se ha asociado tradicionalmente con alta mortalidad. Sin embargo, se desconoce el porcentaje de accidentes de cordón que se asocian realmente con un nudo verdadero, que constituye el mayor riesgo fetal.
   Otras complicaciones maternas frecuentes son:
   - **Edema pulmonar.** Complicación común, secundaria al tratamiento con tocolíticos intravenosos, ocurre en el 3% al 7% de las madres tratadas con betamimético.
   - **Anemia.** Presente en más del 40% de los casos, es secundaria a una reducción de los depósitos de hierro y ácido fólico.

MANEJO

Apoyo psicológico y consejo clínico

Considerar que las complicaciones son 3 a 5 veces más frecuentes que en los embarazos únicos, condición que debe ser compartida con los padres y que justifica un control estricto prenatal y la oportunidad de explicar las complicaciones que se pueden enfrentar.

- **Diagnóstico y caracterización de la corionicidad.** Esto es posible gracias a la ultrasonografía, que permite confirmar un embarazo múltiple y a partir de las 6 a 8 semanas la corionicidad. La gestación múltiple es una de las condiciones obstétricas de más alto riesgo, por lo que la evaluación ultrasonográfica cumple un papel esencial en el buen resultado del embarazo multifetal. La ultrasonografía transvaginal permite asesorar en el primer trimestre la corionicidad y el número de sacos amnióticos, que es de vital relevancia para el consejo y vigilancia de los riesgos maternos. Durante el segundo trimestre permite detectar anomalías fetales o placentarias y vigilar el desarrollo de la gestación. En el segundo trimestre tardío y el tercer trimestre, la vigilancia antenatal se basa en los estudios con Doppler y longitud cervical. Las evaluaciones repetidas permitirán dar cuenta de tres situaciones clínicas: a) la identificación de un síndrome de TFF; b) el manejo de los gemelos con malformación congénita; c) la muerte de uno de los gemelos que aumenta el riesgo neurológico del sobreviviente.

Los gemelos monocoriónicos y monoamnióticos presentan el 50% de mortalidad perinatal, asociada al entrelazamiento de los cordones.

- **Uso de corticoides antenatales para inducir maduración fetal.** El consenso del NIH recomienda el uso de corticoides entre las 24 y 34 semanas, y este concepto es aplicable al EM. Sin embargo, el buen resultado de los esteroides, observado en los embarazos únicos, no se replica en los estudios en gemelos (la muestra es heterogénea y no permite metaanálisis extensos).
- **Vía de parto.** Debe considerarse la paridad, edad gestacional (EG), presentación y presencia de complicaciones. No hay ventajas de una cesárea en la incidencia de asfixia, morbimortalidad neonatal y materna excepto si el primer gemelar presenta una distocia de presentación o si la madre es primigesta. El embarazo triple o de más fetos se resuelve habitualmente por cesárea.
- **Intervención fetal.** En uno de los avances más recientes, varias de las complicaciones vasculares pueden ser tratadas con coagulación láser por vía fetoscópica (Capítulo 2: *Influencia de la patología prenatal en el feto y en el recién nacido*).

Manejo neonatal. El principal riesgo inherente a la gemelaridad lo sigue constituyendo la prematurez. Estudios actuales estratificados por EG que comparan RN únicos, dobles y triples, efectivamente muestran diferencias significativas de importancia entre los tres grupos. Los RN productos de embarazos múltiples sí tienen mayor morbilidad a largo plazo. El riesgo de parálisis cerebral, por ejemplo, proporcionalmente al número de fetos, aumenta de 1,6 por 1.000 RNV en embarazos únicos a 7,3 y 28 por 1.000 en EM. El promedio de EG al nacer disminuye proporcionalmente con el número de fetos de EG 40 semanas en embarazos únicos a 35 semanas en dobles y 32 en triples. Los RN de este tipo de embarazos constituyen en la actualidad un porcentaje significativo de

los pacientes hospitalizados en las UCI neonatales a nivel mundial. Los gemelos de MBPN, especialmente menores de 750 gramos al nacer tienen mayor riesgo de muerte y/o HIV severo según publicaciones recientes.

Los tratamientos dependerán de las complicaciones que se puedan presentar, las que están referidas en los capítulos correspondientes, en particular en el Capítulo 7: *Recién nacido menor de 1.500 g al nacer*. Como mínimo debe efectuarse hematocrito central y glicemia, especialmente si los gemelos son discordantes.

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

De las complicaciones secundarias a la morbilidad perinatal, la más frecuente es la parálisis cerebral, que es inversa a la EG; se estima que el riesgo de esta secuela es 3 a 7 veces más frecuente que en el embarazo único en los gemelos dobles y 10 veces más en los triples.

Es importante considerar el impacto psicológico en los padres y la familia con la llegada de gemelos. El hecho en sí expone a mayor estrés parental, mayor depresión materna e incluso deterioro de la relación entre los padres.

BIBLIOGRAFÍA

Benirschke K, Masliah E. The placenta in multiple pregnancy: Outstanding issues. Reprod Fertil Dev 2001; 13:615-22.

Blickstein I. Normal and abnormal growth of multiples. Semin Neonatol 2002; 7:177-85.

Bodnar LM, Rouse DJ, Momirova V *et al*. Maternal 25-Hydroxyvitamin D and Preterm Birth in Twin Gestations. Obstet Gynecol 2013; 122:91-8

Bulmer MG. The biology of twinning in man. Oxford (UK): Clarendon Press, 1970.

Cordero L, Franco A, Joy SD. Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcome. J Perinatol 2006; 26:170-175.

Devine PC, Malone FD. Maternal complications associated with multiple pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2004; 47:227-36.

D'Apremont I, Gederlini A, Tapia JL, for the Neocosur Neonatal Network. VLBW twins versus singletons morbimortality outcomes. Pediatr Res 2005; A57:922.

Faye-Petersen OM, Crombleholme TM. Twin-to-TwinTransfusion Syndrome. NeoReviews 2008, 9: e370-e383.

Garite T, Reese C, Elliot J. Twins and triplets: The effect of plurality and growth on neonatal outcome compared con singleton infants. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:700-07.

Gyamfi C, Stone J, Eddleman K. Maternal complications of multifetal pregnancy. Clin Perinatol 2005; 32:431-42.

Hayes EJ, Paul D, Ness A, Mackley, Berghella V. Very-Low-Birthweight Neonates: Do Outcomes Differ in Multiple Compared with Singleton Gestations? Am J Perinatol 2007; 24:373-76.

Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW Jr *et al*. Fertility Treatments and Multiple Births in the United States. NEJM; 2013; 369:23.

Martin JA, Park MM. Trends in twin and triplets birth. Natl Vital Stat Rep. 1999 14; 47(24):1-16.

Monteagudo A, Roman A. Ultrasound in multiple gestations: Twins and other multifetal pregnancies. Clin Perinatol 2005; 32:329-54.

Moore JE. Multiple Births: The Art and Science of Caring for Twins, Triplets, and More. Pediatr in Rev 2007; 28:e9.

Nazer J, Aguila A, Cifuentes L. La frecuencia de nacimientos de gemelos, aumentó en un hospital chileno, coincidiendo con el consumo periconcepcional de harina fortificada con ácido fólico. Rev Méd Chile 2006; 134(1):48-52.

Rand L, Eddleman K, Stone J. Long-tem outcomes in multiple gestations. Clin Perinatol 2005; 32:495-513.

Romero R, Pilu G, Jeanty P *et al*. Conjoined twins. En: Romero R. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Norwalk: Appleton Lange, 1988.

Shinwell E, Blickstein I, Lusky A. Effect of birth order on neonatal morbidity and mortality among very low birthweight twins: A population based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004; 89F:145-48.

Usta IM, Rechdhan JB, Khalil AM, Nassar AH. Mode of delivery for vertex-nonvertex twin gestations. Int J Gynecol Obstet 2005; 88:9-14.

Wee L, Fisk N. The twin-twin transfusion syndrome. Semin Neonatol 2002; 7:187-202.

Yeast JD. Polyhydramnios/ Oligohydramnios in Twin Pregnancy. NeoReviews 2006; 7:e305.

ASFIXIA PERINATAL

12

P. Toso M. • A. Toso M. • H. González L.

La Neonatología ha sido una de las áreas de la medicina que más ha avanzado en los últimos 20 a 30 años, logrando mejorar la morbimortalidad en forma sustancial. A pesar de esto, a finales de los años ochenta, si bien se había logrado disminuir la mortalidad de los pacientes con asfixia perinatal, no se había logrado disminuir la parálisis cerebral como era esperado. La década siguiente se caracterizó por una mejoría del manejo neonatal, con cuidados intensivos más desarrollados e introducción progresiva de una reanimación neonatal a nivel más global logrando bajar la tasa de mortalidad y morbilidad en los pacientes, aunque con una ausencia de manejo específico para la encefalopatía hipóxico-isquémica. Finalmente, durante la última década, gracias a la introducción de nuevas terapias, como la hipotermia terapéutica, el estudio de nuevas terapias farmacológicas y el continuo avance de los cuidados neonatales y la neurorrehabilitación, el pronóstico de los pacientes ha visto luces de mejoría. A pesar de ello, aún faltan estudios para poder disminuir no solo las graves secuelas motoras, sino también sus secuelas cognitivas y conductuales.

DEFINICIÓN

Podemos definir asfixia perinatal como el síndrome clínico secundario a la hipoxia e isquemia tisular, provocadas por una interrupción del intercambio gaseoso durante el período perinatal (previo, durante o posterior al parto). Esta hipoxia, isquemia y acidosis tisular afecta a múltiples órganos, provocando síntomas y repercusión multisistémica.

Las manifestaciones clínicas son variables, dependiendo de la severidad de la asfixia. Generalmente, el órgano que primero muestra signos de repercusión es el cerebro, provocando una disfunción neurológica. Dadas sus manifestaciones y el origen de estas, se le ha denominado tradicionalmente **encefalopatía hipóxico isquémica** (EHI). Últimamente, se ha postulado llamarla encefalopatía neonatal de forma general, debiendo definir posteriormente su asociación con un evento perinatal. La EHI usualmente la vemos en un RN que persiste con alteración del tono, sus reflejos y poca reactividad, luego de sufrir una depresión cardiorrespiratoria al nacer. Frecuentemente, se acompaña de convulsiones, además, su severidad y consecuencias son variables, dependiendo del grado de hipoxemia e isquemia sufridos.

El término asfixia perinatal es un término sensible, dado que generalmente se presenta en relación con eventos centinelas durante el trabajo de parto, no pocas veces con embarazos que han sido bien controlados y han tenido una evolución normal. De acuerdo a esto, y por la magnitud y características de las secuelas que se pueden producir, la asfixia perinatal se ve frecuentemente asociada con problemas médico y legales. Es por esto que la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomiendan utilizar el término asfixia perinatal únicamente en los casos severos en que existe un claro evento asociado con el trabajo de parto y descartando otros factores asociados. Como se requiere ver la evolución y progresión del cuadro clínico para definir la repercusión orgánica y analizar origen de la injuria, la asfixia perinatal es un diagnóstico que se debe realizar en retrospectiva y considerando todos los antecedentes.

De esta forma, un consenso de AAP y ACOG recomienda que para poder definir el diagnóstico de asfixia perinatal, se requiere la presencia de los 4 siguientes criterios clínicos y de laboratorio:

1. Acidosis metabólica severa expresada en pH ≤ 7,00 o un EB < -12 en gases de cordón o del paciente durante su primera hora de vida.
2. Apgar a los 5 minutos ≤ 3.
3. Presencia clínica de encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa.
4. Evidencia de compromiso multiorgánico (2 o más sistemas comprometidos).

Esta definición y criterios es aplicada a RN > 34 semanas de edad gestacional. No se incluyen prematuros menores, ya que su tolerancia a la hipoxia y manifestaciones clínicas son variables, según su etapa del desarrollo fetal.

Por otro lado, es estricta y muchas veces no se logra cumplir todos los criterios mencionados. En dichos casos la evolución clínica y el evento centinela identificable en el

período perinatal pueden orientar fuertemente al diagnóstico también.

Dada la disponibilidad actual de electroencefalograma (EEG) de amplitud integrada y/o estándar, el mayor desarrollo y disponibilidad de estudios imagenológicos, varios autores lo consideran como una herramienta más en el diagnóstico de un episodio de asfixia perinatal.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la asfixia perinatal se distribuye a nivel mundial de forma imparcial. Dado que se ve directamente relacionada con los buenos cuidados obstétricos y neonatales, la falta de estos se asocia con un riesgo mayor de presentar asfixia. Por esta causa, se observan abismantes diferencias entre países desarrollados y con altos ingresos versus países de bajos ingresos, como los países africanos y del sur de Asia. Al tratar de estimar la real incidencia de la asfixia perinatal y la magnitud de discapacidad que provoca, existen una serie de dificultades en el reporte de datos. Entre ellos: diferencia de los criterios para diagnosticar la encefalopatía neonatal; la subnotificación de las muertes relacionadas al parto y su análisis; el subdiagnóstico de asfixia por sus implicancias médico y legales, y los malos registros existentes de los diferentes grados de discapacidad.

Lee y cols. realizaron una revisión sistemática de incidencia de EHI para 184 países, entre 1990 y 2010. Describieron la incidencia de encefalopatía neonatal, tasa de mortalidad y discapacidad, corrigiendo por riesgo y otros factores, usando un modelo de regresión logística. Además, se realizó un modelo de la carga de morbilidad, pudiendo estimar los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y los años vividos con discapacidad (AVD). Ellos lograron estimar que el año 2010, a nivel global 1.150.000 RN presentaron encefalopatía neonatal asociada con un evento intraparto. Esto significa una incidencia de 8,5 casos por 1.000 RN vivos (RNV). Esto fue menor que el año 1990, en que 1.600.000 de RN presentaron encefalopatía neonatal relacionada con evento intraparto, con incidencia de 11,7 por 1.000 RNV. Esto equivale a una disminución global de 0,9% anual. Respecto de la mortalidad, se estimó que en 2010 fallecieron 287.000 RN con encefalopatía neonatal a nivel mundial por eventos asociados con el parto.

Al analizar los datos según nivel de ingreso de los países se ven diferencias importantes de incidencia de encefalopatía neonatal, variando de un promedio de 1,6 casos en 1.000 RNV en países de altos ingresos versus incidencia de hasta 26,5 casos por 1.000 RN en países de escasos recursos. Estas cifras son inferiores a las esperadas, pero se asume una subnotificación de muertes y de discapacidad en países de bajos recursos donde aproximadamente el 50% de los partos son domiciliarios sin asistencia profesional. Respecto de la carga de morbilidad, los AVAD, por esta condición, se estimaron en 50,2 millones que corresponde a un 2,4% de la carga mundial de morbilidad. Los AVD se aproximan a 6,1 millones. Los AVAD para encefalopatía neonatal se aproximan al doble de lo que genera la diabetes y alrededor del 75% de lo que genera el VIH/SIDA, según los datos OMS 2008. Claramente, las diferencias entre los diferentes países continúa en estos parámetros. Sin embargo, se destaca que en los países de medianos ingresos es donde hay mayor grado de discapacidad, ya que han logrado bajar la mortalidad, pero no así la morbilidad asociada por falta de recursos humanos y económicos.

Es por esto que las intervenciones para la mejoría global de la asfixia perinatal deben ser tratadas según la realidad de cada país y región. Se debe continuar mejorando los cuidados del parto, la reanimación neonatal y los cuidados posnatales en países de bajos recursos (se ha estimado que solo el buen entrenamiento obstétrico puede disminuir hasta el 50% la encefalopatía neonatal, y el entrenamiento en reanimación neonatal puede reducir mortalidad hasta en el 30%). También debe aumentar el perfeccionamiento de los recursos humanos y entregar mayor aporte en equipamiento en países de medianos recursos y proseguir la búsqueda de nuevos métodos para disminuir las secuelas en los países de altos recursos. Además, es fundamental mejorar los registros de eventos relacionados con el parto, reportar todas las muertes perinatales y un mejor seguimiento a largo plazo.

ETIOLOGÍA

Las causas de asfixia perinatal asociada con el parto se pueden presentar previo al parto, durante el trabajo de parto o durante el expulsivo y primeros minutos de vida.

Podemos separarlas en las siguientes causas:

- Alteraciones del intercambio gaseoso a nivel placentario:
  - Desprendimiento de placenta.
  - Placenta previa sangrante.
  - Prolapso de cordón.
  - Circular de cordón irreductible.
- Alteraciones del flujo sanguíneo placentario:
  - Hipertensión arterial materna.
  - Hipotensión materna.
  - Alteraciones de la contractilidad uterina
- Distocias de presentación.
- Asfixia materna.
- Infecciones intrauterinas.
- Diabetes gestacional mal controlada descompensada.
- Eritroblastosis fetal

FISIOPATOLOGÍA

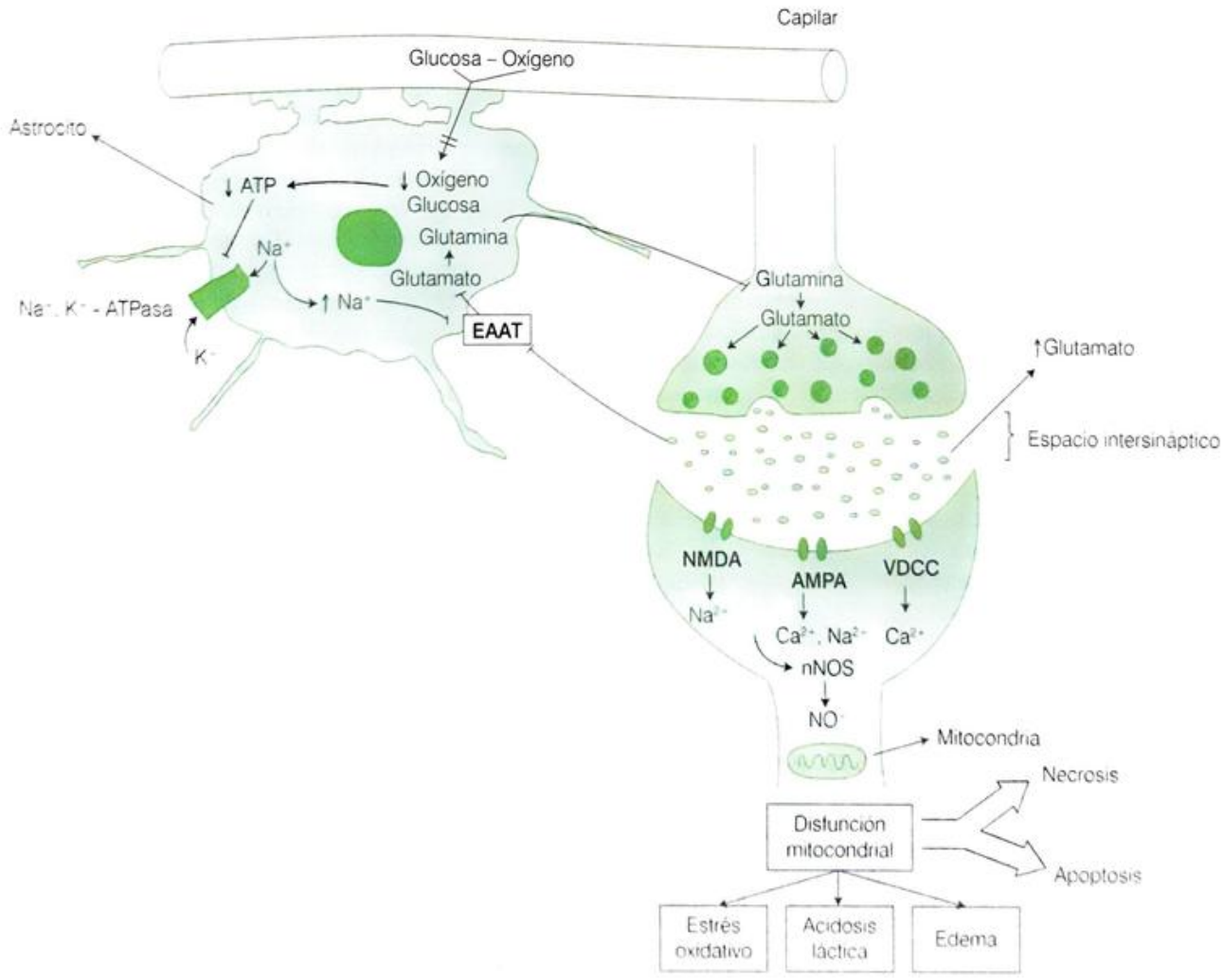
La comprensión adecuada de la fisiopatología de la asfixia es de vital trascendencia para comprender y optimizar su manejo. Además, su entendimiento permite planificar nuevas estrategias para optimizar el manejo y mejorar el pronóstico. El cerebro fetal, mientras menor edad gestacional posee, mayor tolerancia a la hipoxia tiene. Esta capacidad de adaptación se debe a su menor utilización a nivel tisular de energía y mayor contenido de glicógeno a nivel del músculo cardíaco, lo que le permite mantener la función cardíaca por mas tiempo en períodos de hipoxia. Además, el feto posee la capacidad de utilizar el lactato como fuente de energía en forma transitoria.

Estos mecanismos permiten al feto mantener cierto grado de estabilidad frente a episodios de hipoxia intermitentes y a restricción de flujo placentario de hasta el 90%. Luego de esto, se produce hipotensión, falla miocárdica y alteración de flujo a los órganos fetales con la posterior injuria.

El proceso fisiopatológico que se produce luego del evento agudo perinatal desencadena una falla energética a nivel neuronal que podemos dividir en dos etapas: falla energética primaria (FEP) y falla energética secundaria (FES). Se ha estimado en modelos animales que la FEP y el proceso de daño cerebral se produciría luego de 8 minutos de evolución del evento de injuria. La FEP se produce inmediatamente a continuación del evento agudo que produce una alteración del flujo sanguíneo que llega al cerebro con la interrupción de aporte de oxígeno y glucosa. Al detectarse la falta de oxígeno se desvía la producción energética hacia el metabolismo anaeróbico deteniendo la fosforilación oxidativa y, por lo tanto, disminuyendo la producción de ATP y fosfocreatina en forma considerable. Al mantenerse la producción energética con base en el metabolismo anaeróbico se produce una acumulación de lactato. Inicialmente, este mecanismo de adaptación cumple el objetivo de mantener la integridad celular. Si la falta de glucosa y oxígeno se mantiene, la acumulación de lactato genera alteraciones a nivel vascular, acidosis persistente con inactivación enzimática y activación de cascadas que llevan a daño celular.

Por la falta de producción de ATP en forma persistente, se genera una falla de la bomba Na-K ATPasa. Esto lleva a la acumulación de Na^+, Ca^{2+}, hierro y agua a nivel intracelular. Se induce una despolarización de membrana con la consecuente liberación de neutrotransmisores excitatorios en que destaca principalmente el glutamato. La acumulación de Ca^{2+} en el citosol, por liberación intracelular y entrada por canales NMDA y AMPA, provoca activación de fosfolipasas y producción de oxido nítrico (activa nNOS) con posterior producción de radicales libres (Figura 12-1).

Figura 12-1. Esquema muestra fisiopatología de EHI. Interrupción de aportes de glucosa y oxígeno a células del SNC desencadena la falla energética primaria, exitotoxicidad causada por glutamato, alteraciones en células postsinápticas y desarrollo de disfunción mitocondrial. Posteriormente, se desarrolla el proceso de falla energética secundaria, generando procesos de apoptosis. EAAT: transportador de aminoácidos excitatorios; NMDA: N-Metil-D-aspartato; AMPA: ácido amino metil propiónico; VDCC: canales de calcio voltaje dependientes.



La liberación excesiva de glutamato es un factor clave en el daño neuronal que se produce en la encefalopatía neonatal. Sus principales receptores son NMDA y AMPA. La densidad de estos receptores en el espacio sináptico provocaría mayor susceptibilidad a la exitotoxicidad que provoca el glutamato. Las zonas con mayor cantidad de receptores para glutamato se van a asociar con mayor daño producido por hipoxia. Esta gran persistencia de factores excitatorios extraneuronales, y la pérdida de la regulación puede llegar a causar convulsiones durante el período inicial de falla energética primaria. Esto es interesante de comprender, ya que las convulsiones podrían provocarse en este período agudo en que aún no hay daño cerebral evidente, por lo que al volver el flujo cerebral y una regulación neuronal adecuada estas convulsiones podrían no repetirse, de no haberse provocado daño estructural.

Se ha estimado que luego de la FEP existe un período de 2 a 3 h para recuperar los niveles energéticos basales. La FEP viene seguida de una FES que se inicia aproximadamente entre las 5 y 6 h del episodio de injuria y dura hasta las 48 a 72 h de vida. La activación de citoquinas, fosfolipasas y proteasas dañan organelos celulares principalmente la mitocondria, específicamente en su membrana, lo que hace desencadenar procesos apoptóticos a través de vías de caspasas, principalmente 3 y 9. La apoptosis a través de caspasa 3 puede activarse a través de la liberación de factores pro-apoptóticos por parte de la mitocondria (vía intrínseca) o a través de la cascada inflamatoria provocada por citoquinas e interleuquinas (vía extrínseca). La existencia de estas 2 vías, explicaría por qué cuando existe una infección relacionada con hipoxia isquemia el pronóstico neurológico final sería más ominoso.

Si bien la necrosis y la apoptosis están presentes en todo el período de daño tisular, durante la FEP lo que predomina es la necrosis, dada la injuria primaria y agresiva que recibe la célula, mientras que durante la FES predomina la apoptosis mediada por la disfunción mitocondrial y la subsecuente programación de muerte celular. Tanto en el cerebro maduro como en el inmaduro las células más vulnerables a la hipoxia no cambian: neurona > oligodendroglía > astrocito > microglía. Por otro lado, y consecuente con la mejor tolerancia a la hipoxia, el cerebro mas inmaduro es mas propenso a la apoptosis sin tanto daño por necrosis, por lo que poder detener este proceso forma parte importante de las estrategias terapéuticas en su manejo.

Hay pruebas de que los procesos patológicos se mantienen activos por semanas, meses e incluso años después de un insulto hipóxico isquémico; a esto se le ha denominado lesión cerebral terciaria. De hecho, en casos de mal pronóstico neurológico se ha visto persistencia del lactato en la espectroscopía del estudio con RM. Los mecanismos asociados a este daño persistente implican gliosis, activación persistente de receptores inflamatorios y epigenética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La asfixia fetal produce diversas alteraciones, dependiendo el parénquima que se haya visto afectado y la intensidad de la injuria.

Sistema nervioso central

El cerebro, en condiciones fisiológicas, tiene la capacidad de modificar el flujo vascular cerebral (FVC), independientemente de las variaciones de presión arterial; el FVC depende de las presiones parciales de O_2 y CO_2. En las etapas iniciales de la asfixia, la hipoxia e hipercarbia producen vasodilatación cerebral, proceso mediado por la secreción de óxido nítrico, aumento del flujo vascular y de glicólisis anaeróbica, con acumulación de ácido láctico y disminución del pH intracerebral. En estas circunstancias, el cerebro pierde la capacidad de autorregulación y el flujo se hace dependiente de las variaciones de presión arterial.

La manifestación clínica más característica del compromiso del SNC en el RN es la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI). Existe una clasificación clínica descrita por Sarnat para RNT cuando tienen 24 h de vida (Tabla 12-1). Las encefalopatías grado I son de buen pronóstico y no dejan secuelas; las de grado II están asociadas con el 20% a 30% de secuelas neurológicas a largo plazo tipo parálisis cerebral; y el compromiso más grave, grado III, tiene el 50% de mortalidad en el período neonatal y de los que sobreviven sobre el 99% queda con secuelas graves.

El compromiso neurológico es un proceso evolutivo, se inicia con disminución del tono muscular, abolición de reflejos y compromiso de conciencia que va desde la somnolencia hasta el estupor y coma en los grados más profundos de asfixia. Las convulsiones son precoces y van desde movimientos sutiles hasta convulsiones tónicas clónicas. Es importante en esta etapa el monitoreo cerebral continuo, dado que más de la mitad de los RN afectados puede tener convulsiones eléctricas sin manifestaciones clínicas. El compromiso de tronco se manifiesta como apneas, falta de reactividad pupilar y de reflejo corneano. La recuperación es lenta y se produce hacia el final de la primera semana de vida. La falla multiorgánica que acompaña al compromiso neurológico refleja la severidad de la asfixia: la aparición de insuficiencia cardiocirculatoria y oliguria en las primeras 36 h de vida es un signo de mal pronóstico. La presencia de convulsiones es un marcador importante de mal pronóstico e indica que el proceso asfíctico ha sido grave y prolongado. En el RN prematuro estas manifestaciones no son tan claras, por lo tanto, esta clasificación no es aplicable. En este grupo de RN se compromete globalmente el tono muscular y las funciones de tronco cerebral.

Sistema cardiovascular

A nivel cardiaco la asfixia causa isquemia miocárdica, compromiso del músculo papilar e insuficiencia cardiaca derecha. Clínicamente, se manifiesta como polipnea, taquicardia con ritmo de galope y cianosis; la auscultación puede revelar

Tabla 12-1. Clasificación de encefalopatía, según Sarnat

	Grados de encefalopatía, según Sarnat		
	Grado I (leve)	Grado II (moderada)	Grado III (severa)
Signos clínicos			
Conciencia	Hiperalerta	Letárgico	Estupor o coma
Actividad espontánea	Aumentada	Disminuida	Sin actividad
Postura	Flexión	Flexión distal, extensión completa	Descerebración
Tono	Aumentado o normal	Hipotonía (focal o generalizada)	Flacidez
Reflejos primitivos			
Succión	Presente	Débil	Ausente
Moro	Normal	Incompleto	Ausente
Sistema autonómico			
Pupilas	Reactivas	Mióticas	Desviadas, midriáticas, no reactivas
Frecuencia cardíaca	Normal o taquicardia	Normal o bradicardia	Variable
Frecuencia respiratoria	Normal	Periódica	Apnea
EEG y convulsiones	Normal y raras	Alterado y frecuentes	Alterado e infrecuentes
Duración	24 h	2 a 14 días	Horas a semanas

un soplo sistólico paraesternal por regurgitación tricuspídea. La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y congestión pulmonar. El ECG muestra depresión del segmento ST con inversión de la onda T en el precordio izquierdo. Las isoenzimas cardíacas están elevadas sobre el 10%. Existe cierta tendencia a usar niveles de CK, CKMB y troponina I para evaluar la repercusión miocárdica. Esta conducta carece de evidencia, recomendándose evaluar la repercusión miocárdica a través de ecocardiografía y alteración directa de la función miocárdica. Esto permite, además, evaluar malformaciones cardíacas mayores y una mejor monitorización de la hemodinamia.

Sistema respiratorio

Tanto la hipoxemia como la acidosis producen vasoconstricción de la vasculatura pulmonar, aumento de la resistencia de la arteria pulmonar, y cortocircuito de derecha a izquierda, cuadro denominado hipertensión pulmonar persistente. El síndrome de aspiración de meconio (SAM) es otra patología típicamente asfíctica (ver Capítulo 30: *Síndrome de aspiración de meconio* y Capítulo 33: *Hipertensión pulmonar persistente*). La hipoxia y la acidosis dañan también la membrana alvéolo-capilar, aumentando su permeabilidad, lo que produce edema e inactivación del surfactante similar a una enfermedad de membrana hialina. Además, se pueden presentar apneas secundarias a su compromiso neurológico, convulsiones o durante el manejo con hipotermia, requiriendo muchas veces manejo con ventilación mecánica.

Riñón y vías urinarias

La disminución de la perfusión renal, secundaria a la redistribución del débito cardíaco, explica el compromiso renal que se observa en un gran porcentaje de los RN asfixiados. Las lesiones que se observan son de necrosis tubular aguda y depósito de mioglobina derivado de la destrucción tisular. Clínicamente, se detecta oliguria, retención nitrogenada e hipertensión. La oliguria también se puede deber a secreción inapropiada de hormona antidiurética y, por lo tanto, es importante descartar hipovolemia para hacer la diferencia. La atonía de las vías urinarias puede llevar a una parálisis vesical. La asfixia es probablemente la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en el período neonatal. La monitorización de pruebas de función renal se debe realizar a partir de las 12 a 24 h de vida para ver su real repercusión y recuperación.

Sistema digestivo

Disminución del tránsito intestinal, úlceras de estrés y necrosis intestinal han sido descritos en RN asfixiados, aunque esta relación no es constante. Es probable que también sea uno de los factores etiológicos en la enterocolitis necrotizante (ver Capítulo 66: *Enterocolitis necrotizante*).

Sistema hematológico e hígado

Leucopenia, leucocitosis con desviación a izquierda y trombocitopenia pueden observarse como consecuencia de

Tabla 12-2. Clasificación de depresión neonatal

Depresión neonatal	Sufrimiento fetal agudo	Apgar 1 minuto	Apgar 5 minutos	pH arteria umbilical	Síntomas
Leve	±	≤ 5-6	> 7	> 7,11	No
Moderada	Sí	< 3	4-7	≤ 7,11	±
Grave	Sí	< 3	≤ 3	< 7,00	Sí

hipoxia y estrés medular. En las asfixias graves, el daño del endotelio capilar produce consumo de productos de coagulación, lo que es agravado por la menor producción hepática y puede llevar a coagulación intravascular diseminada. Es frecuente la elevación de transaminasas (SGOT, SGPT), gamma glutamil transpeptidasa y amonio sanguíneo. La protrombina puede estar disminuida. Se deben controlar exámenes de repercusión para diagnóstico y seguimiento.

Compromiso metabólico

La aparición de acidosis metabólica es la manifestación más típica de hipoxia y/o isquemia tisular. En el momento de nacer se puede diagnosticar la acidosis mediante la medición de pH en una muestra de arteria umbilical de cordón. Se consideran acidóticos los RN cuyo pH arterial es inferior a 7,11. La Academia Americana de Pediatría considera que un pH de arteria umbilical inferior a 7,00 es indicativo de acidosis grave o significativa, y que se correlaciona mejor con el grado de compromiso multiorgánico. Si no se logra tomar una muestra de cordón, se debe tomar una muestra arterial en los 15 primeros minutos de vida; la aparición de acidosis metabólica (déficit de base ≤ 15 mEq/L) indica acidosis fetal grave.

Pueden ocurrir desórdenes electrolíticos como hiponatremia secundario a la secreción inapropiada de ADH. El gran consumo de glucosa característico de la glicólisis anaeróbica, y el aumento de la secreción de calcitonina, explican la hipoglicemia e hipocalcemia que pueden presentarse en las primeras 24 a 48 h de vida postasfixia.

Por falla renal podría presentarse hiperkalemia, por lo que hay que vigilar los electrólitos y sus aportes, así como el aporte de volúmenes totales.

Manejo y tratamiento

El manejo y los tratamientos en los RN con asfixia/encefalopatía neonatal se inicia desde el momento de nacer. La reanimación neonatal, el traslado a cuidados intensivos y el inicio de terapias de neuroprotección realizados de una forma oportuna marcan una diferencia en el pronóstico de estos pacientes. A continuación, se describen los cuidados básicos y de soporte vital que se deben tener en cada etapa para luego describir las medidas de neuroprotección existentes.

Reanimación neonatal

La reanimación neonatal de un RN con asfixia se inicia siguiendo los pasos de las guías de reanimación AHA/AAP (ver Capítulo 13: *Reanimación neonatal*). El objetivo de la reanimación es sacar al niño del episodio de hipoxia y restaurar el flujo sanguíneo cerebral lo antes posible. Es muy importante recaudar todos los datos del RN, no olvidando edad gestacional, antecedentes del embarazo (malformaciones, infecciones, etc.), anestesia recibida por la madre, sospecha de infección durante el trabajo de parto y manejo antibiótico, presencia de meconio en el líquido amniótico y si ha existido algún evento sugerente de evento hipóxico durante el trabajo de parto. En caso de certeza o duda se recomienda la toma de gas de cordón, por otra parte, si hubo evento centinela se recomienda lo mismo, a pesar de que RN nazca vigoroso para realizar seguimiento posterior. Como mencionamos, el diagnóstico de asfixia será posterior. Para facilitar la clasificación de este grupo de pacientes que requieren reanimación y si hay signos iniciales sugerentes de asfixia, se los agrupa de acuerdo a su grado de depresión neonatal (Tabla 12-2).

Si la reanimación es dificultosa y el RN no está respondiendo, se debe considerar que el paciente puede estar desarrollando una asfixia neonatal, más aún si hay factores de riesgo para ello. Si el paciente no responde, presenta signos iniciales de encefalopatía, compromiso hemodinámico o Apgar a los 5 min < 5, se recomienda iniciar manejo de neuroprotección pasivo, además del soporte vital hasta definir diagnóstico. La anticipación y cautela se debe a que la hipotermia terapéutica debe iniciarse lo antes posible, no más allá de las 6 h luego del evento hipóxico. En aquellos pacientes con depresión moderada a severa y sospecha de encefalopatía neonatal recomendamos mantener en hipotermia pasiva mientras se observa la evolución clínica y analizan sus exámenes para definir conducta. Para ello, se apaga toda fuente de calor (incubadora o cuna radiante) para mantener temperaturas entre 33 °C a 35 °C. Se realiza esta terapia hasta definir si cumple criterios para indicar hipotermia terapéutica. Se debe evitar la hipotermia extrema (< 32 °C rectal) y, por sobre todo, la hipertermia. Aún no está demostrado que la hipotermia pasiva deba usarse de puente para el inicio de hipotermia, pero si está demostrado el riesgo de sobrecalentamiento si no se manejan bien las fuentes de calor. Algunos estudios en animales, muestran un beneficio de iniciar la hipotermia

en la primera hora de vida versus más tardíamente, como se hizo en los estudios clínicos randomizados. Al momento de descartar el ingreso a hipotermia, se debe volver lentamente a normotermia.

Aquellos pacientes con depresión neonatal leve a moderada que evolucionan con una una recuperación adecuada, se deben observar y controlar gases a la hora de vida con glicemia, evaluar si existe clínica de encefalopatía y ver si es capaz de alimentarse con su madre. Si todos estos aspectos son adecuados, se podría enviar con su madre y observar evolución en forma activa con control de signos vitales seriados (al menos cada 4 h). En caso de pacientes con pH cordón < 7,00, o cualquier otro aspecto dudoso, se debe hospitalizar para monitorizar clínicamente, vigilar su hemodinamia, función cerebral y decidir si cumple criterios para ingreso a hipotermia.

Traslado a unidad de paciente crítico

Todo paciente que se ingresa por sospecha o diagnóstico de posible asfixia neonatal debe ingresar a una unidad de cuidados intensivos (UCI), ya que requiere monitorización estricta y es candidato a la utilización de apoyo vasoactivo y ventilatorio. Es por esto que maternidades que no cuentan con UCI neonatal e hipotermia, deben tener definido los centros de derivación apropiados, ya que la derivación oportuna afecta directamente en el pronóstico final del RN (con el objetivo de iniciar la hipotermia antes de las 6 h de vida). Se debe trasladar lo más estable y rápido posible en trasporte neonatal avanzado.

La hipotermia durante el traslado aún no está totalmente validada por el riesgo de sobreenfriamiento (t < 32 °C a 32,5 °C). No se ha demostrado el beneficio. Si se realiza, se debe monitorizar en forma estricta la temperatura rectal (c/15 min) e intentar hipotermia pasiva. Evitar métodos de hipotermia poco controlados como *gel pack* o botellas frías. Parece ideal contar con equipos automatizados de hipotermia y servocontrol para los transportes, ya que demora un buen tiempo en alcanzar la temperatura objetivo y sobre todo mantenerla en el rango terapéutico.

Medidas de soporte general

Lo principal desde el ingreso a la UCI neonatal es la monitorización adecuada tanto de la hemodinamia como de la función cerebral. Se debe disponer en la unidad, en la cual ingresan los pacientes, acceso a electroencefalograma continuo, de amplitud integrada o estándar.

Nutrición – fluidos – metabólico

Se recomienda manejo inicial con ayuno dada probable inestabilidad hemodinámica y redistribución de flujos posterior al episodio de hipoxia. La tasa de enterocolitis necrotizante reportada no supera el 1% a 2%. El manejo inicial de fluidos se debe realizar con soluciones glucosadas iniciales para mantener glicemias adecuadas. Se recomienda aportar los volúmentes estándar según días de vida y reajustar, considerando un posible compromiso renal, edema cerebral y generación de síndrome de secreción inapropiada de ADH. Se agregarán electrólitos según evolución y controles en los días posteriores.

Es ideal el uso de nutrición parenteral precoz, sobre todo por el aporte nutrientes y de otros minerales. La glicemia se debe manejar con cautela. El paciente pasa por 3 estados durante la injuria hipóxico isquémica; a) se depletan las reservas de glucosa para optimizar la glicólisis, pudiendo existir hipoglicemia; b) durante la hipotermia, por la baja del gasto metabólico, se puede observar hiperglicemia; c) al recalentar al paciente se aumentan nuevamente los requerimientos de glucosa, por lo que puede existir nuevamente hipoglicemia por falta de aportes. En los casos de hiperglicemia, el tratamiento es bajar la carga de glucosa y evitar el uso de insulina debido al riesgo de hipoglicemia, lo que aportaría más daño neurológico al ya existente.

Los electrólitos deben mantenerse dentro de rangos normales. El sodio puede disminuir los primeros días por presencia de SIADH. Se debe evaluar estrictamente el balance hídrico, que debe realizarse al menos cada 12 h durante hipotermia, evaluando diuresis estricta y peso diario. Especial cuidado se debe tener con el calcio y el magnesio. Se puede producir hipocalcemia importante en el período agudo. El magnesio tendría un valor como neuroprotector al actuar como hiperpolarizador a nivel de los receptores de NMDA, interfiriendo con la acción que provoca el glutamato. No hay evidencia clara respecto de este efecto, por lo que se están realizando estudios para determinar su real validez. Por ahora, la recomendación es mantener niveles normales de magnesio.

Soporte ventilatorio

Desde el ingreso a la UCI se debe mantener monitorización estricta de los parámetros de ventilación, oxigenación, mecánica ventilatoria y presencia de apneas. La encefalopatía o ingreso a hipotermia no es por si solo indicación de conexión a ventilación mecánica. Esto se debe evaluar por evaluación clínica y gasométrica.

Clínicamente, los objetivos son mantener una buena mecánica respiratoria, intentando evitar la polipnea, que no existan apneas y bajos requerimientos de oxígeno. Gasométricamente, es requerido un balance adecuado de CO_2 y oxígeno. El CO_2 debe mantenerse normal y sin grandes variaciones para no alterar mayormente el flujo cerebral. Cabe recordar que en hipotermia los valores de pCO_2 se reducen al 4%, por lo que el valor obtenido en el gas a 37 °C es posiblemente el 4% inferior. Respecto del oxígeno, hay que evitar la hiperoxia para evitar el daño por esta. En caso de requerir ventilación mecánica se deben buscar parámetros ventilatorios bajos y que eviten la hiperventilación. Además considerar que al bajar el gasto metabólico durante la hipotermia resultan en una menor producción de CO_2.

Respecto de hipotermia e hipertensión pulmonar es controversial y evaluable, caso a caso, así como el uso de hipotermia y óxido nítrico. Dado que la misma hipotermia puede aumentar la hipertensión pulmonar, hay que evaluar paciente a paciente el riesgo versus beneficio de mantener la hipotermia en cuadros de HPP grave. El continuar el tratamiento

de hipotermia en un paciente con HPP grave que requiere ECMO, debe evaluarse caso a caso. La hipotermia aumenta en 30% el tiempo de coagulación y esto pudiera aumentar el riesgo de sangrado sobre todo a nivel cerebral en los pacientes asfixiados. Si bien, teniendo en cuenta el riesgo y beneficio, se podría realizar hipotermia en ECMO con algunas consideraciones. Se ha evaluado la posibilidad de realizar hipotermia profiláctica en todos los pacientes candidatos a ECMO, dado su alta incidencia de hipoxia preconexión. Esta estrategia no ha demostrado ser eficaz en disminuir mortalidad ni discapacidad a los 18 y 22 meses.

Soporte hemodinámico

El uso de apoyo vasoactivo no es indicado de rutina. Va a depender de presiones arteriales de cada paciente. Es importante la evaluación cardiológica con ecocardiografía, lo que permite descartar fallas estructurales importantes y evaluar función miocárdica. De acuerdo a ello y a la evaluación clínica, se puede considerar el uso de apoyo vasoactivo. El *shock* cardiogénico puede ser causa de fallecimiento a las 24 h del insulto hipóxico isquémico en los casos más graves. No hay que olvidar que la frecuencia cardíaca durante la hipotermia disminuye. La frecuencia cardíaca baja entre 10 y 15 latidos por minuto por cada grado Celsius de temperatura. A esto se le debe agregar la disminución de la demanda de oxígeno por la baja de gasto metabólico por la hipotermia. En conjunto pueden llevar a frecuencias cardíacas entre 80 y 90 latidos por minuto. Se debe tener control de electrólitos, acidosis metabólica, diuresis y lactato. Si bien el lactato podría aumentar por reducción de perfusión periférica y desviación a la izquierda de la curva de hemoglobina en hipotermia (con la consecuente diminución de oferta de oxígeno), esto no ocurre debido principalmente a la disminución de la demanda de los tejidos.

Coagulación

Posterior al episodio de injuria inicial puede existir compromiso tanto medular como hepático, lo que llevaría a una disfunción de coagulación. Además, hay que considerar que la hipotermia por sí sola provoca disfunción plaquetaria y trombocitopenia, aumenta actividad fibrinolítica, aumenta tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada en el 30%. No se ha demostrado mayor incidencia de sangrado cerebral en pacientes con hipotermia. En caso de pruebas de coagulación muy alteradas o sangrado activo no controlado, se puede considerar la transfusión de plasma fresco congelado, plaquetas o crioprecipitado.

Manejo de convulsiones

La monitorización cerebral es esencial en el manejo de pacientes con asfixia neonatal. Los diferentes tipos de aproximación a la función cerebral (EEG continuo, EEG amplitud integrada y EEG convencional) se discutirán más adelante. Lo importante es tener la posibilidad de evaluar el patrón de actividad y la presencia de actividad eléctrica compatible con crisis que no son apreciables en la clínica.

El fármaco de elección hasta ahora es el fenobarbital. Se han intentado estudios con otros medicamentos nuevos como el levetiracetam, pero aún no hay evidencia suficiente para un cambio de conducta. En el Capítulo 55: *Convulsiones neonatales se discute a fondo el manejo de crisis convulsivas*. Cabe destacar que las crisis convulsivas en los pacientes con asfixia neonatal se producen en las primeras horas posterior al evento de injuria y corresponden a la liberación de calcio y principalmente glutamato, siendo estas convulsiones un reflejo de la presencia aumentada de neurotransmisores proexcitatorios en el espacio intersináptico y no necesariamente un daño estructural. Esto hace presumir que al concluir este período no debiera existir nueva actividad alterada, a menos que se produzca un daño estructural importante luego del episodio de injuria.

Según lo anterior, se puede realizar un manejo más conservador de las convulsiones. Se puede realizar carga de 20 mg/kg por 1 vez y si el episodio se resuelve, ir controlando actividad eléctrica y clínica sin requerir nuevas dosis. Además, hay que considerar que el metabolismo hepático (citocromo P450) disminuye con la hipotermia, por lo que los niveles de Fenobarbital se mantienen mayor tiempo elevados. En caso de persistir actividad eléctrica alterada se sugiere manejo habitual y la búsqueda de daño estructural.

Sedación

La sedación es un aspecto importante a considerar en estos pacientes para su tranquilidad durante la hipotermia y el manejo de las molestias que esta provoca. Ayuda a disminuir clonías secundarias y los calofríos que atentan contra la mantención de la temperatura baja. También disminuye la secreción de cortisol, producto del estrés que produce el sentir frío. Se recomienda uso de morfina a bajas dosis, idealmente en infusión continua.

Infeccioso

Si bien la hipotermia no indica de por sí el uso de antibióticos, la mayoría de los protocolos la recomiendan. Esto se da por: a) no se puede descartar que la causa del episodio agudo y la gravedad no sea propiciado por un factor infeccioso, b) durante la hipotermia se produce un estado de inmunodeficiencia secundaria. Se han descrito mayores tasas de infección en pacientes en tratamiento de hipotermia, pero principalmente esto se ha descrito en pacientes posquirúrgicos. La hipotermia podría afectar la inmunidad celular, disminuyendo la activación mitogénica de los linfocitos y reduce la producción de citoquinas (IL1, IL2, IL6). Además, puede afectar la actividad fagocítica de los neutrófilos así como su migración y liberación desde la médula ósea.

Se recomienda iniciar tratamiento antibiótico con primera línea de ampicilina y gentamicina, considerando medir niveles de gentamicina por posible afectación renal. Según cultivos, hemograma, estabilidad clínica y antecedentes se podrían suspender antibióticos a las 36 y 48 h de vida. En algunos centros lo suspenden luego del recalentamiento de hipotermia.

Monitorización parámetros laboratorio

Si bien diversos protocolos han definido la necesidad de control periódico de exámenes de laboratorio, esto debe evaluarse en cada paciente:

1. El control de gasometría y electrólitos debe ser estricto para los ajustes necesarios, sin olvidar calcio y magnesio. Considerar controles seriados de lactato.
2. Los controles de glicemia deben programarse según evolución. Momentos críticos son primeras horas de vida, luego del ingreso a hipotermia y al recalentar.
3. Controles de perfil hepático, pruebas de función renal y coagulación se deben controlar, al menos las 12 h posteriores al nacimiento y su control debe ser según criterio clínico.
4. Los controles de enzimas cardíacas es controversial. No hay evidencia de su utilidad y valores de corte. CK, CKMB y troponinas, ninguna ha demostrado real evidencia de utilidad. Lo mejor es la evaluación funcional del miocardio a través de ecografía y ECG. Tener en cuenta que el masaje cardíaco produce aumento de estas enzimas.

Accesos vasculares

Para los pacientes pacientes graves se recomienda, al ingreso, la instalación de catéteres umbilicales. De no poderse, se debe asegurar una vía venosa central y el control invasivo periférico de la presión arterial. Esto debido a la necesidad de estricta monitorización y dado que pueden requerir apoyo vasoactivo, medicamentos, nutrición parenteral y toma frecuente de exámenes.

MEDIDAS DE NEUROPROTECCIÓN

Hipotermia terapéutica

La idea de la hipotermia terapéutica para pacientes con asfixia nace de la observación de los pacientes que sufrieron asfixia por inmersión. Se observó que las personas que sufrían inmersión en aguas frías sobrevivían más y con menos secuelas que los que la sufrían en aguas temperadas. De esta brillante observación se inició la experimentación con animales e, incluso, en seres humanos, llegando a la Neonatología. Inicialmente, se probó en RN sin respuesta a maniobras de reanimación. Durante las décadas de los cincuenta y sesenta, se planteó la incorporación de vasijas de agua fría en la reanimación de los RN y posterior a largas reanimaciones. Fueron estudios no controlados, sin seguimiento a largo plazo, pero presentando resultados positivos en forma anecdótica. Junto con esto ya se pensaba buscar formas de aumentar la sobrevida de la población prematura. Una de las primeras observaciones e intervenciones que se hicieron para mejorar la sobrevida de los recién nacidos prematuros fue el manejo de la termorregulación. A fines de los sesenta, y durante las siguientes dos a tres décadas, se fue observando que los recién nacidos hipotérmicos prematuros aumentaban sus requerimientos de oxígeno y aumentaba la mortalidad. Entonces, se cuestionó la idea de plantear la hipotermia como una terapia.

No fue hasta finales de la década de los noventa que Gunn y cols. demostraron que el enfriamiento selectivo del cerebro lograba disminuir la pérdida neuronal en ovejas sometidas a un episodio agudo de asfixia. Además, se logró ver que el inicio precoz del enfriamiento (dentro de 90 minutos) versus el inicio posterior a las 6 h desde el evento hipóxico mostraba una significativa menor pérdida neuronal. También se determinó que el mejor rendimiento estaba entre 32 °C y 34 °C de temperatura cerebral. Por lo tanto, de acuerdo a la fisiopatología de la asfixia ya descrita, el mejor beneficio se situaría previo al inicio de la falla energética secundaria.

Varios estudios complementarios en esta área han logrando determinar que la hipotermia provoca los siguientes efectos fisiopatológicos: Disminución de actividad cerebral por regulación de flujo cerebral (5% por grado de enfriamiento); reducción de liberación de óxido nítrico y excitotoxinas; disminución de excitabilidad neuronal; disminución de la permeabilidad capilar; disminución de síntesis y liberación de neurotransmisores; disminución de la producción de radicales libres y peroxidación lipídica; y disminución de la apoptosis neuronal por baja de actividad caspasa.

Todos estos avances permitieron el inicio de estudios en humanos y, a principios de los dos mil, se iniciaron los primeros protocolos controlados en que se logra comprobar su eficacia en morbimortalidad de estos pacientes, mejorando los resultados a largo plazo e iniciando una nueva etapa el manejo y neuroprotección de los pacientes con asfixia neonatal.

Tipos de hipotermia

Hipotermia selectiva: en ella se enfría selectivamente la cabeza por medio de un casco o gorro especial que hace circular agua fría en forma controlada. El CoolCap Study (2005) analizó 234 pacientes de término con encefalopatía neonatal moderada o severa y EEG de amplitud integrada alterado (aEEG). Se realizó hipotermia a 34 °C a 35 °C por 72 h *trombólisis* placebo. El resultado primario fue muerte o discapacidad severa a los 18 meses. En el grupo control se observó el 66% de muerte o discapacidad severa a los 18 meses versus 55% en grupo con hipotermia. Si bien el beneficio no es significativo (p=0,10), se pudo observar en análisis mas detallados que pacientes con aEEG no tan alterado tenían mejor pronóstico, no viendo mayor beneficio en pacientes con encefalopatía muy severa.

Hipotermia corporal total: existen distintos métodos dentro los que destaca un colchón de temperatura ajustable sobre el cual se acuesta el niño. La temperatura se ajusta en forma automática a un rango deseado, produciéndose un enfriamiento en todo el cuerpo. Existen varios protocolos de hipotermia corporal total NICHD (2005) TOBY (2009) *European network* (2010) ICE (2011). Todos estos realizaron hipotermia entre 33 °C y 34 °C por 72 h y midieron como resultado primario muerte o discapacidad severa a los 18 meses, excepto ICE que midió discapacidad a los 24 meses. Se compararon hipotermia versus tratamiento convencional. Todos los estudios mostraron mejoría significativa de mortalidad o discapacidad severa. Además se observó mayor beneficio en pacientes con

encefalopatía moderada. Idealmente este tipo de hipotermia debe ser realizada con equipos automatizados y con medición de temperatura rectal o esofágica continua. El uso de bolsas o *gel pack* no es recomendable por la inestabilidad de la hipotermia.

Con la presentación de estos resultados, desde diciembre de 2010 se consideró la hipotermia moderada como tratamiento estándar en la encefalopatía neonatal moderada o severa en los países desarrollados. En Chile, en el 2012, se publicaron las recomendaciones nacionales para practicar hipotermia en estos pacientes, poniendo especial énfasis en que debe ser realizada en unidades con nivel de atención terciario y que luego deben quedar adscritos a un programa de seguimiento y de neurorehabilitación.

El metaanálisis realizado por la base de datos Cochrane 2013, en que se evalúan los efectos de la hipotermia terapéutica sobre la mortalidad, discapacidad neurológica a largo plazo y efectos secundarios importantes en recién nacidos con asfixia perinatal, reúne 11 estudios con un total de 1.505 pacientes (término y pretérmino tardío) con asfixia y encefalopatía moderada/severa. La hipotermia moderada mostró beneficio significativo en los resultados combinados de mortalidad o discapacidad severa neurológica a los 18 meses, con NNTB 7 (Tabla 12-3). Además, se observó que la hipotermia lograba disminuir en forma significativa mortalidad (NNTB 11) y discapacidad neurológica en los sobrevivientes (NNTB 8). Como efectos adversos se logró observar bradicardia sinusal y trombocitopenia significativa.

Criterios de ingreso a hipotermia

1. Encefalopatía neonatal moderada a severa.
2. EG ≥ 35 semanas.

Y al menos 2 de las siguientes:

3. Apgar < 5 a los 5 minutos.
4. Gases de cordón o primera hora de vida: pH < 7,00 y/o BE < -16.
5. Presencia de un EEG anormal (de cualquiera de los tipos de monitorización cerebral) o la presencia de crisis eléctricas. Se solicita EEG al ingreso del paciente o se conecta a EEG amplitud integrada (aEEG).

Estos criterios son referenciales. Hay que destacar que ya con el hecho de tener un evento sugerente de hipoxia perinatal (bradicardia, meconio, expulsivo dificultoso, desprendimiento placentario, alteración en monitorización del parto, etc.) y presentar encefalopatía moderada a severa en un paciente > 35 semanas de EG habría que considerar hipotermia, a pesar de tener un Apgar > 5 a los 5 minutos o gases no tan comprometidos. En general, en estos casos, el EEG es de gran utilidad para definir ingreso a hipotermia. En ausencia de esto, se recomienda evaluar clínicamente. En caso de duda y criterios límite, y no contar con EEG, se recomienda inicio de hipotermia.

Si bien en el estudio de NICHD la incorporación a los criterios para hipotermia del aEEG no mostró beneficios a largo plazo en mejorar los resultados principales, este permite tener un mejor acercamiento a la evolución del paciente y poder actuar de forma más precoz en caso de observar alteraciones.

Criterios de exclusión:

1. > 6 h de vida.
2. < 35 semanas de edad gestacional.
3. RCIU severo y anomalías congénitas severas.
4. Hipertensión pulmonar severa.
5. Alteraciones de coagulación severos, sangrado activo.

Tabla 12-3. Efecto de hipotermia selectiva y total en muerte o discapacidad neurológica severa a los 18 meses. Metaanálisis de 8 estudios controlados (Adaptado de: Jacobs et al. Cochrane Database Syst Rv. 2013).

Estudio - año	Hipotermia (casos/n total)	Controles (casos/n total)	RR	IC 95%
Hipotermia selectiva:				
Gunn 1998	7/18	4/13	1,26	0,46-1,44
Cool Cap 2005	59/108	73/110	0,82	0,66-1,02
Zhou 2010	31/100	46/94	0,63	0,44-0,91
Subtotal Hipotermia selectiva	**97/226**	**123/217**	**0,77**	**(0,64-0,92)**
Hipotermia corporal total:				
Eicher 2005	14/27	21/25	0,62	0,41-0,92
NICHD 2005	45/102	64/103	0,71	0,54-0,93
TOBY 2009	74/163	86/162	0,86	0,68-1,07
neonEURO 2010	27/53	48/58	0,62	0,46-0,82
ICE 2011	55/107	67/101	0,77	0,62-0,98
Subtotal Hipotermia corporal total	**215/452**	**286/449**	**0,75**	**0,66-0,84**
TOTAL	**312/678**	**409/666**	**0,75**	**0,68-0,85**

Fases de la hipotermia

Los protocolos de aplicación y cuidado durante hipotermia son variados y difieren en algunos términos, pero su desarrollo y objetivos son similares. La hipotermia tiene tres fases críticas para poder logra los objetivos planteados:

1. **Fase de enfriamiento:** es la primera fase, no está claro cuánto debe demorar, pero idealmente debe realizarse en 30 a 40 minutos para llegar a la temperatura meta dependiendo el tipo de hipotermia elegido. Se debe evitar el sobreenfriamiento (< 32 °C) y la disminución brusca de la temperatura en pacientes con altos requerimientos de oxígeno por riesgo de crisis de hipertensión pulmonar. Ojalá realizar procedimiento con dispositivos automatizados y temperatura servocontrolada.
2. **Fase de mantención:** se mantiene por al menos 72 h desde el inicio de la hipotermia (se estima la duración de la FES). Se debe mantener la temperatura lo más estable posible evitando episodios de recalentamientos o enfriamientos excesivos. Muy importante en esta etapa es la monitorización estricta de signos vitales y parámetros y los cuidados de enfermería. No se debe descontinuar la terapia por mejoría clínica. En casos con HPP severa, coagulopatía con sangrado activo o encefalopatía de causa diferente a la hipoxia isquemia, se debe evaluar continuidad de terapia.
3. **Fase de recalentamiento:** es una de las fases críticas del tratamiento. El cerebro es muy sensible a las altas temperaturas y al recalentamiento rápido. Este no se debe realizar en menos de 6 a 12 h (la meta es subir no más de 0,2 °C a 0,5 °C por hora). Recalentamientos rápidos tienen peor pronóstico a largo plazo y se corre el riesgo de perder lo ganado con la terapia. Hay que monitorizar estrictamente electrólitos, gases y glicemias. Es en esta etapa en que pueden ocurrir gran parte de las convulsiones, por lo que un monitoreo cerebral continuo es deseable.

ESTUDIO POR NEUROIMÁGENES

Ultrasonografía cerebral y Doppler

La evaluación neurológica de la asfixia neonatal ha incluido por años la evaluación con ultrasonografía (US) cerebral, ya que es un examen de fácil acceso y puede realizarse al lado de la cama del paciente. Además, se ha adicionado la evaluación de los flujos vasculares a través del Doppler. Como toda US es operador dependiente lo que se obtenga de ella puede ser variable. La US nos aporta información de dos aspectos: la primera es la búsqueda de otra etiología para la encefalopatía como infecciones, malformaciones cerebrales, hemorragias y trombosis. La segunda, es la presencia de lesiones hipóxico isquémicas, pudiendo temporalizarlas y detectar lesiones antenatales. Es por esto que la US cerebral se debe realizar en forma precoz.

En general, en la asfixia perinatal no se observan lesiones estructurales precoces en la US, a menos que sean de origen antenatal. En la evolución de estos pacientes se puede observar edema cerebral, aumento de la ecogenicidad gangliotalámica (2 a 4 días de vida), aumento de ecogenicidades cortico-subcorticales y lesiones de sustancia blanca con hiperecogenicidad periventricular similares a las visualizadas en población prematura evolucionando con lesiones en parche y quísticas.

El Doppler cerebral permite evaluar las velocidades de flujo cerebral y predecir su autorregulación. Su medición es muy dependiente de la presión arterial sistémica y la pCO_2. Los índices de resistencia (IR) bajos y flujos diastólicos ausentes o reversos son de mal pronóstico. En general, IR menores a 0,55 durante las primeras 60 h de vida se presume de mal pronóstico.

Resonancia magnética cerebral

La resonancia magnética cerebral (RM) se ha transformado en una herramienta muy importante al momento de evaluar repercusión, secuelas y pronóstico de los pacientes con asfixia perinatal. La RM permite definir en muchos casos la etiología, temporalizar la injuria y según esto generar un pronóstico. Además de la evaluación estructural clásica de la RM, se han incluido en el análisis otras técnicas derivadas como la difusión y la espectroscopía.

Las lesiones estructurales visibles en pacientes con encefalopatía moderada a severa son asociadas con ganglios basales, tálamo, tractos corticoespinales, sustancia blanca y corteza.

El daño cerebral producido por la hipoxia-isquemia se puede dividir en dos patrones:

1. Daño ganglio talámico predominante → episodio agudo.
2. Daño en sitios de circulación limítrofe o parasagital afectando corteza y sustancia blanca → episodio subagudo – intermitente.

Estas lesiones se asocian, en ambos casos, con otras zonas de sustancia blanca, hipocampo y tronco del encéfalo. La extensión y severidad de las lesiones encontradas se correlacionan directamente con secuelas posteriores. La presencia de alteraciones a nivel del brazo posterior de la cápsula interna y extensión de lesiones gangliotalámicas permiten predecir en forma directa secuelas motoras futuras.

Rutherford y cols., en un subestudio con imágenes del TOBY *trial*, describen la reducción de las lesiones de ganglios basales, tálamo, el brazo posterior de la cápsula interna y la sustancia blanca en 131 niños con encefalopatía neonatal tratada con hipotermia. No observaron disminución del daño a nivel de la corteza. Además, se logró determinar que la presencia de una señal anómala en el brazo posterior de la cápsula interna, una afectación moderada o severa de los ganglios de la base y tálamo y/o alteración severa de la sustancia blanca fueron altamente predictivas de secuelas neurológicas graves, incluso en los pacientes tratados con hipotermia.

Además, por el grupo de NICHD se ha logrado determinar que los pacientes con hipotermia tuvieron significativamente

más RM normales y menor daño a nivel de brazo anterior y posterior de la cápsula interna. Por otro lado, el daño cerebral observado se pudo correlacionar de forma independiente con muerte o secuelas neurológicas graves o secuelas neurológicas de los sobrevivientes a los 18 meses de vida.

Entre las herramientas complementarias de la RM está la difusión, que evalúa la distribución general de agua dentro del cerebro. Se ha observado que alteraciones en la **difusión** preceden a lesiones estructurales. Su utilización debiera ser precoz, posterior a las 72 h de vida, más tardíamente va perdiendo validez.

La **espectroscopía** permite obtener un acercamiento al metabolismo cerebral posterior a la asfixia neonatal. Thayyil y cols. realizaron un metaanálisis que incluyó 32 estudios y 860 pacientes con encefalopatía neonatal para buscar biomarcadores de secuelas neurológicas a través de RM. Ellos encontraron que el cuociente lactato/N-acetil aspartato en la espectroscopía es el biomarcador predictor de secuelas neurológicas con mas alto valor predictivo, con una sensibilidad de 82% y especificidad de 95% si es aplicado durante los primeros 30 días de vida.

El momento de realización de la RM para optimizar su rendimiento y poder generar un pronóstico a través de ella ha sido tema de controversia. Se había logrado determinar que la realización ideal de este examen sería entre los 7 y 15 días de vida, ya que previamente a esto se podrían subestimar daños estructurales y más allá de este tiempo se perderían valores metabólicos de la espectroscopía y posible diferenciación de lesiones prenatales, pero para muchos grupos esto esta en discusión. Se ha planteado la posibilidad de realizar RM precoz 24 a 48 h luego del recalentamiento o incluso durante la hipotermia y luego repetirla pasado el mes de vida. Esto para favorecer la información entregada por la difusión y poder determinar temporalidad de las lesiones. Aún no es bien determinado el mejor momento, pero por costo y beneficio, en nuestro servicio, hemos definido los 10 días de vida o previo al alta el mejor momento, con difusión y espectroscopía.

Monitorización cerebral

La monitorización cerebral ha logrado posicionarse en las UCI neonatales durante la última década. Con los grandes esfuerzos por cuidar el desarrollo neurológico, no se había logrado mantener una monitorización continua de la función cerebral hasta la llegada de esta a las ondas eléctricas cerebrales. La incorporación de los electroencefalogramas (EEG) portátiles, continuos y video EEG, más la incorporación del EEG de amplitud integrada (aEEG), han logrado entregarnos información valiosa para poder mejorar el manejo de los pacientes directamente junto a la cama de estos y ayudar a definir pronósticos.

En la encefalopatía neonatal, la monitorización cerebral continua juega un rol muy importante durante las primeras horas, permitiendo ver patrón de fondo y presencia de actividad convulsiva. Posteriormente, nos permite el seguimiento de las convulsiones y su respuesta al tratamiento, como también la evolución del patrón de fondo y la recuperación del trazado normal. Toda esta información nos entrega datos valiosos para el seguimiento, tratamiento y pronóstico.

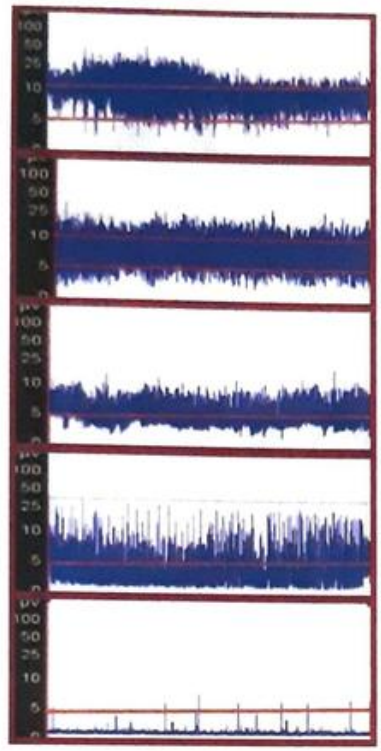
Claramente, lo ideal es tener disponible un EEG multicanal con videograbación, pero la escasez de equipos y de recursos humanos no permiten tener este instrumento disponible en todo momento. Sin embargo, existen otras opciones que si bien tienen menor rendimiento, son de gran utilidad clínica. Lo primero es intentar aplicar EEG estándar portátil (stEEG) en los pacientes para evaluarlos por sospecha de encefalopatía precozmente y ante sospecha de convulsiones. Es de ayuda principalmente para evaluar el patrón de base y la búsqueda de patrón convulsivo. En caso de dudas se requiere ampliar el tiempo de uso. El equipo es complejo, por lo que requiere personal entrenado y disponible las 24 h.

Con fin de simplificar la monitorización cerebral continua, se desarrolló recientemente el monitoreo EEG de amplitud integrada (aEEG). Este consiste en el monitoreo continuo electroencefalográfico, limitado a las zonas más susceptibles de daño (2 canales), las que recolectadas a través de un programa computacional, se digitaliza, amplifica, lo filtra y finalmente lo integra para obtener un registro de amplitud integrada. Se obtiene un registro comprimido del trazado original, quedando en integrado 6 cm/h. Permite obtener un patrón de señales bastante confiable para determinar actividad eléctrica del cerebro, del cual se han descrito patrones de normalidad y alteración que son bien característicos, permitiendo también ver convulsiones. La clasificación de los trazados integrados se muestra en la Figura 12-2. Por último, permite obtener en forma simultánea un trazado en tiempo real (crudo) en que se puede analizar junto al integrado e identificar actividad sugerente de crisis convulsiva. La ventaja es que aporta información muy útil en forma continua al lado de la cama del paciente Es relativamente simple de analizar e interpretar y de menor costo operacional, por lo que es una excelente opción disponible.

La utilidad principal del aEEG se ha demostrado en pacientes con asfixia perinatal. El estudio CoolCap demostró que los RN con trazados de EEG mejores durante las primeras 6 h de vida mostraban mejor pronóstico. El estudio TOBY mostró asociación de alteraciones severas del aEEG con mayor mortalidad. Además, se ha podido determinar que una normalización del aEEG con aparición del ciclo de sueño y vigilia antes de las 48 a 72 h resulta en pacientes con mejores resultados neurológicos.

Respecto de las convulsiones, su utilidad es menor dado que solo monitoriza una zona específica y es posible subdiagnosticar actividad eléctrica alterada. Además, al ser un registro integrado existen convulsiones de bajo voltaje o muy cortas (< 15 a 30 segundos) que no son detectadas. Por otro lado, se ha descrito una sensibilidad variable a la detección de convulsiones de diversos operadores (neonatólogos, neurólogos, residentes, enfermería). Dado esto no es lo ideal en la monitorización de convulsiones, por lo que se recomienda complementación con el stEEG, especialmente si hay dudas, pero es una excelente ayuda en ausencia de otros métodos.

Figura 12-2. Clasificación de EEG amplitud integrada de Hellström-Westas. Adaptado de: Hellstrom-Westas L. *et al.* Neoreviews 2006. 7(2) c76- c87



Continuo - normal
margen superior > 10 uV y el inferior > 5 uV

Discontinuo
margen superior ≥ 10 uV y el inferior ≤ 5 uV

Bajo voltaje
alrededor de 5 uV

Salva - supresión
margen inferior 0-1-2 uV

Inactivo
margen superior ≤ 5 uV

Monitoreo con espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS)

La NIRS proporciona mediciones de la saturación de oxígeno venosa mixta venosa regional (rSO_2) la que se obtiene en forma indirecta a través de un sensor que se coloca en la frente del niño. Esta medición refleja el equilibrio entre el oxígeno que se entrega al tejido cerebral (es decir, la oferta, flujo cerebral y suministro de oxígeno) y el oxígeno que se extrae en el nivel de tejido cerebral (es decir, la demanda de oxígeno o de utilización). Se describe que en pacientes asfixiados, en tratamiento con hipotermia inicialmente, la rSO_2 es más alta, estabilizándose al segundo día. NIRS ha podido diferenciar desde las 10 h de hipotermia a los RN asfixiados que evolucionarán con lesiones en la RM, porque mantienen rSO_2 más altas que los que tendrán RM normales.

Nuevas terapias y estudios

Si bien se han logrado avances significativos en el manejo específico de la asfixia perinatal, aún queda mejorar más aún los resultados, especialmente de los pacientes con encefalopatía severa. Por otro lado, nuevas metas llaman a buscar mejor pronóstico en los pacientes con secuelas moderadas o leves. Además, el constante análisis de los criterios de ingreso y grados de hipotermia nos mantienen atentos a cambios en el futuro.

Dentro de las nuevas terapias se consideran:

Eritropoyetina. Es una glicoproteína producida por el riñón e inducida por hipoxia isquemia que actúa sobre los receptores Epo regulando eritropoyesis. Cruza la barrera hematoencefálica y su uso para anemia está aprobado. Se estima, por estudios animales con asfixia perinatal, que podría activar estos receptores a nivel cerebral e inhibir la activación de los receptores NMDA durante los períodos de hipoxia. Estudios clínicos iniciales han mostrado que presentaría beneficios, disminuyendo discapacidad y el resultado combinado de muerte y discapacidad a los 18 meses de vida.

Melatonina. Hormona secretada por glándula pineal en relación con ciclos de luz y oscuridad. En modelos animales ha demostrado disminución de radicales libre, tiene propiedades antiinflamatorias (disminuye producción de isoprostanos secundarios a hipoxia isquemia) disminuye la producción de citoquinas (IL2,IL6, FNTα) y disminuye la migración de neutrófilos y activación macrofágica en animales. Estudios en curso, actualmente, se han visto beneficios asociados con hipotermia.

Alopurinol. Inhibidor de xantina oxidasa, fuente de oxígeno citosólico generador de radicales libres en hipoxia. Cruza la placenta. No se han observado beneficios en estudios clínicos.

Topiramato. Anticonvulsivante. Inhibe excitabilidad neuronal y actúa sobre receptores de glutamato. Se ha observado beneficio si se agrega a hipotermia en estudios con animales, aún no definido.

Xenón. Gas anestésico. Inhibe receptores de NMDA. Beneficios en animales y en seres humanos solo piloto por ahora. Es un tratamiento muy costoso.

Terapia de células madre. La terapia con células madre se encuentra en desarrollo y próximos estudios clínicos evaluarán sus efectos. La capacidad de diferenciación, funciones antiinflamatorias y de inmunomodulación que tienen las células madres las hacen una atractiva herramienta terapéutica, ya que al ser autólogo del paciente se podrían utilizar en el período neonatal.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con asfixia neonatal debe ser multidisciplinario y a largo plazo. Estos pacientes deben tener un seguimiento especial, fuera del pediátrico habitual, estricto por neurología y el acceso oportuno a rehabilitación, según las necesidades de cada paciente.

Se debe realizar un seguimiento estricto del desarrollo motor como también del desarrollo cognitivo y conductual. La idea es poder pesquisar las secuelas motoras, de aprendizaje y conductuales lo más precoz posible para iniciar terapias de rehabilitación.

La formación de equipos para el seguimiento de estos pacientes es una fortaleza en el manejo y apoyo de estos niños.

El seguimiento de estos pacientes se debe iniciar al abandonar la unidad de cuidados intensivos y se debe prolongar hasta que el paciente lo requiera, incluso ya entrada la adolescencia.

BIBLIOGRAFÍA

Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G *et al.* Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. J Trop Pediatr 2005; 51:295-99.

Agras PI, Tarcan A, Baskin E *et al.* Acute renal failure in the neonatal period. Ren Fail 2004; 26(3):305-09.

Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. World J Clin Pediatr 2016; 5:67-74.

Akula VP, Joe P, Thusu K *et al.* A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. J Pediatr 2015; 166:856-61.

Aldana Valenzuela C, Romaro Maldonado S *et al.* Acute complications in full term neonates with severe neonatal asphyxia. Ginecol Obstet Mex 1995; 63:123-27.

APP, ACOG. Use and abuse of the Apgar score. ACOG Committee Opinion 174. Washington, DC, 1996.

Azzopardi D, Strohm B, Marlow N *et al* for the TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. N Engl J Med 2014; 371:140-49.

Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD *et al*, TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med 2009; 361:1349-58.

Barkovich AJ. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: Evaluation of MR scoring systems. AJNR 1998; 19(1):143-49.

Bennet L, Dean JM, Wassink G, Gunn AJ. Differential effects of hypothermia on early and late epileptiform events after severe hypoxia in preterm fetal sheep. J Neurophysiol 2007; 97:572-78.

Bennet L, Peebles D, Edwards A *et al.* The cerebral hemodynamic response to asphyxia and hypoxia in the near-term fetal sheep as measured by near infrared spectroscopy. Pediatr Res 1998; 44:951-57.

Bennet L, Rossenrode S, Gunning MI, Gluckman PD. The cardiovascular and cerebrovascular responses of the immature fetal sheep to acute umbilical cord occlusion. J Physiol 1999; 517(Pt 1):247-257.

Blackmon LR, Stark AR. The Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2006; 117:942-48.

Blanco D, García-Alix A, Valverde E *et al.* Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con ecefalopatía hipóxico isquémica. Guía de estándares para su aplicación. SEN, Asociación Española de pediatría. An Pediatr (Barc) 2011; 75(5):341.e1-341.e20.

Boudes E, Tan X, Saint-Martin C *et al.* MRI obtained during versus after hypothermia in asphyxiated newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100(3):F238-242.

Boylan GB, Young K, Panerai RB *et al.* Dynamic cerebral autoregulation in sick newborn infants. Pediatr Res 2000; 48(1):12-17.

Chakkarapani E, Poskitt K, Miller S *et al.* Reliability of early magnetic resonance imaging (MRI) and necessity of repeating MRI in noncooled and cooled infants with neonatal encephalopathy. J Child Neurol 2016; 31:553-59.

De Vries LS, Toet MC. Amplitude integrated electroencephalography in the fullterm newborn. Clin Perinatol 2006; 33:619-32.

Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E *et al.* Pediatrics. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. 2014; 133(5):809-18.

Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. JAMA Pediatr 2015; 169(4):397-403.

Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ *et al.* Neurological outcomes at 18months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. Br Med J 2010; 340:363.

Fleiss B, Guillot PV, Titomanlio L *et al.* Stem cell therapy for neonatal brain injury. Clin Perinatol 2014; 41(1):133-48.

Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D *et al.* Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. Lancet 2005; 365:663-70.

González de Dios J. Definition of perinatal asphyxia in medical literature: The need of a consensus. Rev Neurol 2002; 35(7):628-34.

González H, Fernández C, Herrera B. Influencia del trabajo de parto en el equilibrio ácido-básico de recién nacido. Rev Chil Pediatr 1990; 61(2):91-94.

Gunn AJ, Benet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after post ischemic seizures in fetal sheep. Pediatr Res 1999; 46:274-80.

Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: A safety study. Pediatrics 1998; 102(4 Pt 1):885-92.

Gunn AJ, Gunn TR, De Haan HH *et al.* Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. J Clin Invest 1997; 99:248-56.

Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI *et al.* Neuroprotection with prolonged head cooling started before post ischemic seizures in feta sheep. Pediatrics 1998; 102:1098-06.

Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A *et al.* Cool Cap Study Group Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. J Pediatr 2008; 152:55-58.

Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. Acta Paediatr 2010; 99:531-36.

Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. Semin Neonatol 2000; 5(1):3-16.

Jacobs SE, Berg M, Hunt R *et al.* Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2013; 1:CD003311.

Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D *et al.* Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100(2):F102-105.

Laptook A, Tyson J, Shankaran S *et al.* Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. Pediatrics 2008; 122:491-99.

Lee AC, Kozuki N, Blencowe H *et al.* Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. Pediatr Res 2013; 74(1):50-72.

Mariani E, Scelsa B, Pogliani L *et al.* Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborns treated with hypothermia. Pediatr Neurol 2008; 39:317-24.

Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P *et al.* Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? EPMA J 2011; 2(2):211-230.

Papile LA, Baley JE, Benitz W *et al.* Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia and neonatal encephalopathy. Pediatrics 2014; 133(6):1146-50.

Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. Clin Ther 2006; 28:1353-65.

Perlman JM. Summary proceedings for the neurology group on hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatrics 2006; 117(3 Pt 2):28-33.

Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD *et al.* Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9(1):39-45.

Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33:696-705.

Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trial. Semin Fetal Neonatal Med 2010; 15:238-46.

Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA *et al,* for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353:1574-84.

Shankaran S, McDonald SA, Laptook AR *et al* for the NICHD Neonatal Research Network. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. J Pediatr 2015; 167:987-93.

Shankaran S. Hypoxic-ischemic encephalopathy and novel strategies for neuroprotection. Clin Perinatol 2012; 39(4):919-29.

Shea K, Palanisamy A. What can you do to protect the newborn brain? Curr Opin Anaesthesiol 2015; 28:261-66.

Speer M, Hankins GD. Defining the true pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. J Perinatol 2003; 23:179-180.

Tao JD, Mathur AM. Using amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care. J Perinatol 2010; 30:S73-81.

Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A *et al.* Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a metanalysis. Pediatrics 2010; 125:e382-395.

Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, De Vries LS. Effect of hypothermia of the predictive value of amplitude inte- grated electroencephalogram in perinatal asphyxia infants. Pediatrics 2010; 126:131-39.

Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F *et al.* Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81:F19-23.

Volpe J. Hypoxic-ischemic encephalopathy. En: Volpe J. Neurology of the newborn. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB *et al.* Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015; 132:S543-560.

REANIMACIÓN NEONATAL

J. Fabres B. • P. Toso M. • M. Faunes P.

13

Sin duda que el nacimiento de un individuo es un momento crítico. La transición desde el ambiente intrauterino en donde el intercambio gaseoso se produce a nivel de la placenta y, por lo tanto, depende de la madre, a un ambiente extrauterino ahora con intercambio gaseoso a nivel pulmonar e independiente de la madre, requiere de cambios fisiológicos dramáticos en los primeros segundos y minutos de un recién nacido (RN). Aproximadamente, el 5% al 10% de los RN requiere de algún grado de reanimación activa al momento de nacer y se ha reportado que de los nacimientos intrahospitalarios entre el 1% al 10% requiere de algún grado de ventilación asistida. La necesidad de reanimación puede llegar hasta el 80% en los RN menores de 1.500 g. Se calcula que más de 4 millones de muertes neonatales ocurren cada año en el mundo y se ha estimado que la asfixia neonatal da cuenta de cerca del 20% al 25% de esas muertes. Por ello, la implementación de técnicas de reanimación adecuadas podría mejorar el pronóstico de más de 1 millón de niños cada año.

El término asfixia denota hipoxia y sus consecuencias metabólicas, que son la acumulación de CO_2 y acidosis progresiva, todo lo cual puede llevar a daño cerebral permanente y muerte. Aproximadamente, el 20% de las hipoxias perinatales ocurre antes del parto, el 70% durante el parto y expulsivo y el 10% restante durante el período neonatal.

PRINCIPALES CAMBIOS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIOS LUEGO DE NACER

Durante la vida intrauterina existe un patrón de circulación fetal en el cual la placenta es la encargada de aportar el O_2 al feto, sus pulmones están semicolapsados, llenos de líquido y por la circulación pulmonar pasa menos del 10% del débito cardíaco. Al nacer el niño, sus pulmones tienen que tomar a su cargo el intercambio gaseoso en pocos minutos. Esto se logra mediante varios eventos concatenados: 1) inicio de movimientos respiratorios regulares, expansión y eliminación del líquido pulmonar; 2) una rápida caída de la resistencia vascular pulmonar con el consecuente aumento del flujo sanguíneo hacia los pulmones y el cierre de los cortocircuitos cardiovasculares de derecha a izquierda. De esta forma, se establece el patrón de circulación pulmonar posnatal normal.

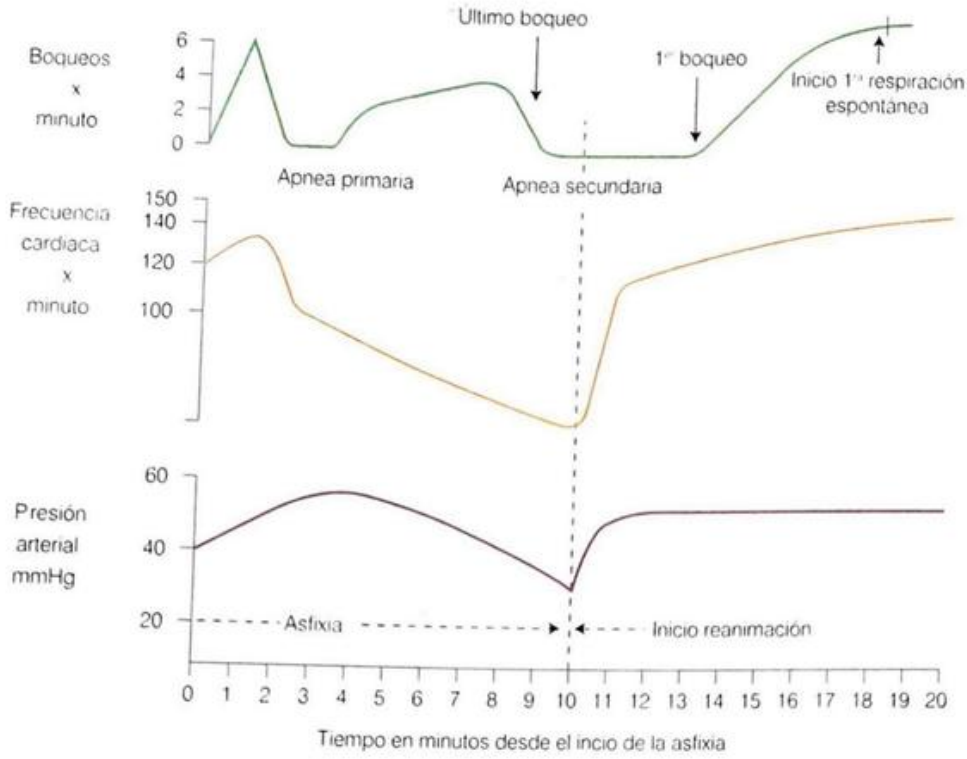
La mantención de la circulación pulmonar requiere de aumento del contenido de O_2 arterial, lo cual se logra cuando existe una adecuada ventilación y corrección de la acidosis. La vasculatura pulmonar del RN es muy reactiva ante la hipoxia y la acidosis, las que producen vasoconstricción importante que puede revertir los cortocircuitos de derecha a izquierda. Por ello, si ocurren eventos hipóxicos perinatales importantes, no ocurrirá la transición normal, lo que perpetuará la hipoxia. Durante esta, además, se produce una redistribución del flujo sanguíneo sistémico con una constricción del lecho vascular pulmonar y disminución del flujo hacia los territorios esplácnico y periférico, lo que privilegia el flujo hacia los órganos nobles como corazón, cerebro y suprarrenales. Este es el denominado "reflejo de buceo" (del inglés *diving reflex*). Si la hipoxia progresa, se consume el glicógeno del corazón y se deteriora la función miocárdica, con disminución del gasto cardíaco y daño orgánico progresivo.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOXIA

La ocurrencia de un evento hipóxico, tanto *in utero* como después del nacimiento, se asocia con la presencia de una secuencia de eventos bien definida (Figura 13-1):

1. **Período inicial de respiraciones rápidas.**
2. **Apnea primaria.** Si la hipoxia continúa, cesan los movimientos respiratorios, la frecuencia cardíaca aumenta inicialmente y luego comienza a disminuir, la presión arterial aumenta discretamente, el tono neuromuscular disminuye gradualmente y el niño ingresa al período denominado apnea primaria. En la mayoría de los casos, el aporte controlado de O_2 y la estimulación táctil inducirán a que el RN respire espontáneamente.
3. **Apnea secundaria.** Si la hipoxia continúa, el niño desarrolla respiraciones profundas y jadeantes (*gasping*), la frecuencia cardíaca sigue bajando, la presión sanguínea comienza a disminuir y el niño pierde gradualmente el tono neuromuscular y los reflejos. La respiración se

Figura 13-1. Secuencia de eventos fisiopatológicos ante un evento asfíctico.



hace cada vez más débil hasta que el niño presenta un último boqueo y entra en apnea secundaria. El niño no responde a estimulación y no vuelve a hacer esfuerzos respiratorios espontáneos. Puede fallecer si no se inicia ventilación asistida o ventilación a presión positiva (VPP).

El feto puede presentar apnea primaria y secundaria estando aún dentro del útero, por lo que al nacer no es fácil distinguir en cuál de las dos se encuentra. Lo importante es que un recién nacido en apnea secundaria no comenzará a respirar nuevamente por sí mismo. Es por esto que se debe suponer que se trata de una apnea secundaria y la reanimación debe iniciarse inmediatamente, ya que mientras más se retrase el inicio de la ventilación asistida, más se retrasará el inicio de la respiración espontánea. Además, mientras más se prolonga el período de apnea secundaria, mayor es el riesgo de daño cerebral.

ETAPAS DE LA REANIMACIÓN

La Figura 13-2 muestra el algoritmo que resume la secuencia de procedimientos en la reanimación.

Preparación para la reanimación

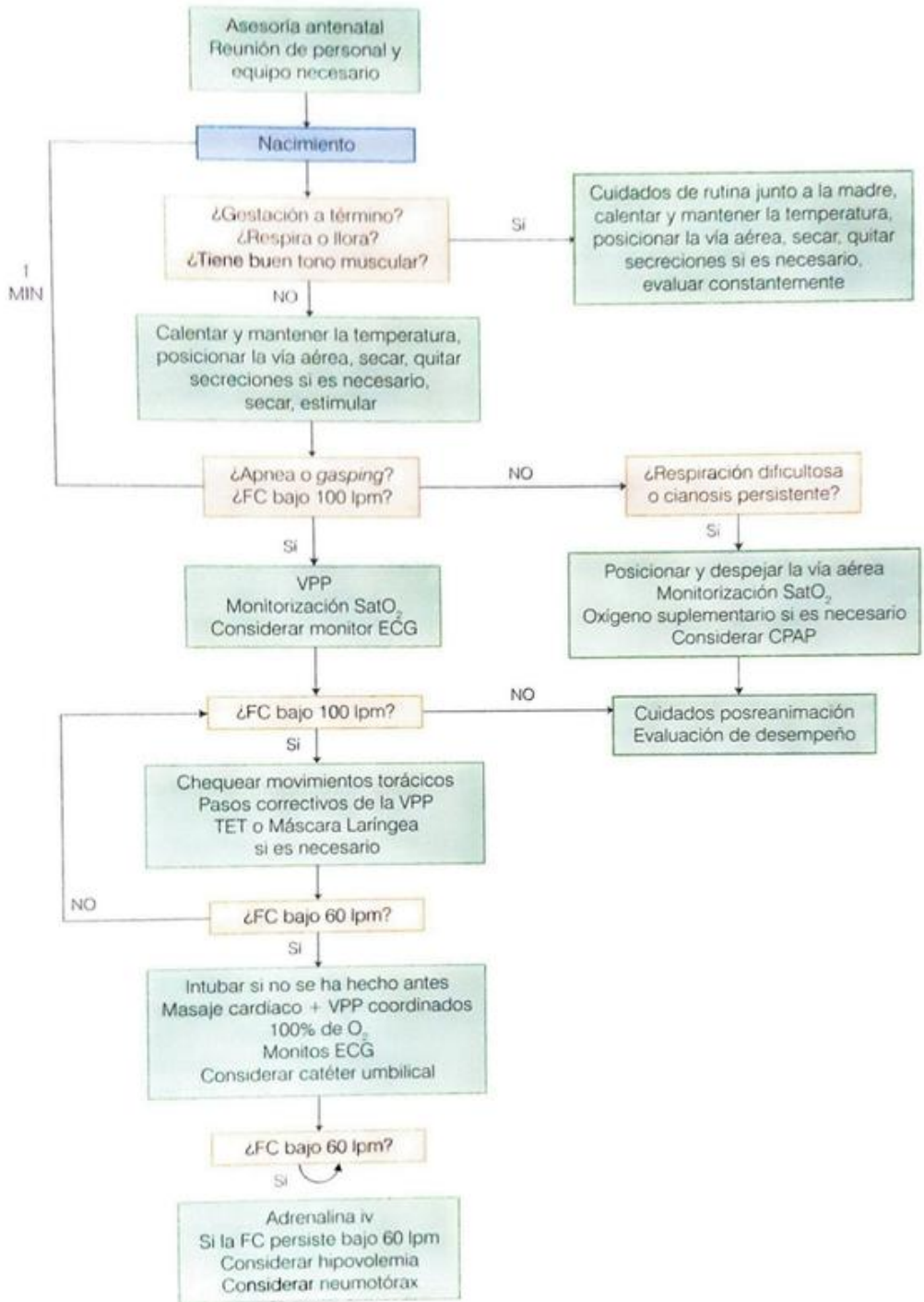
1. **Anticiparse a la necesidad de reanimación.** Muchas veces existen factores que pueden aumentar el riesgo de requerir reanimación al nacer, los cuales se pueden prever. Es fundamental la comunicación entre el equipo de Obstetricia y el de Neonatología para conocer:
   - Condiciones maternas y fetales durante el embarazo (diabetes materna, síndrome hipertensivo, muerte fetal o neonatal previa, infecciones maternas, etcétera).
   - Condiciones maternas y fetales durante el trabajo de parto.
2. **Preparación adecuada de equipo y personal:**
   - Personal entrenado en reanimación en cada parto.
   - Fuente de calor radiante encendida.
   - Equipo de reanimación disponible y en buenas condiciones.

Manejo del cordón umbilical. La evidencia existente hasta el momento sugiere que la ligadura del cordón umbilical se debe retrasar entre 30 y 60 segundos después del nacimiento en los niños vigorosos a término y pretérmino. Hasta este momento no hay suficiente evidencia para hacer recomendaciones en cuanto a la estrategia de cuándo ligar el cordón en recién nacidos que requieren reanimación o en cuanto a la estrategia de "ordeñamiento" o estruje del cordón, especialmente en RN prematuros.

EVALUACIÓN INICIAL DEL RN

Esta permite determinar en un tiempo breve si está deprimido y si requerirá reanimación inmediata. No se debe esperar el resultado del Apgar al minuto para decidir la reanimación de

Figura 13-2. Algoritmo para la reanimación neonatal. Adaptado de: Wyckoff MH, *et al.* Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015; 132:S543-S560.



un niño, ya que se puede perder tiempo valioso en iniciar la reanimación, lo que puede ser crítico en un RN severamente deprimido.

Al momento de nacer cualquier niño, son tres las preguntas que se deben hacer:

1. ¿Es un embarazo de término?
2. ¿Respira o llora?
3. ¿Tiene buen tono muscular?

Si la respuesta es "Sí" a todas ellas, el niño no necesitará de reanimación y puede dejarse inmediatamente junto con su madre para el cuidado de rutina: calentar y mantener temperatura normal, posicionar la vía aérea, aspirar secreciones si es necesario y secar. No es necesario aspirar de rutina la boca y faringe en un niño que respira espontáneamente; menos pasar una sonda aspirando hasta el estómago. De todos modos, se debe mantener una evaluación continua del RN. Si la respuesta es "No" a cualquiera de las preguntas anteriores, entonces se debe proseguir con los pasos iniciales de la reanimación, que incluyen el proporcionar calor, posicionar la cabeza con ligera extensión del cuello, despejar la vía aérea, secar y estimular. Una vez realizados estos pasos iniciales, se deberá reevaluar al RN para determinar si requiere de más maniobras de reanimación.

PASOS INICIALES DE LA REANIMACIÓN

Evitar las pérdidas de calor. Inmediatamente después del parto, se debe colocar al RN debajo de un calefactor radiante y secarlo, sin olvidar retirar los paños y toallas mojadas. Esto evita las pérdidas de calor por evaporación, convección y radiación. Este paso se vuelve particularmente importante en los prematuros, ya que poseen una piel más fina, con menos celular subcutáneo y mayor área expuesta. Como estrategia adicional, se puede aumentar la temperatura ambiente y cubrir al niño con paños tibios o, en el caso del prematuro menor de 32 semanas, se le puede cubrir o colocar dentro de una bolsa de plástico transparente para evitar las pérdidas de calor y de agua.

Mantener la vía aérea permeable. Para obtener una vía aérea permeable, se debe posicionar correctamente al niño, lo que se consigue con una ligera extensión del cuello. Esto permite liberar la vía aérea y aumentar la entrada de aire. Puede ayudar también colocar un rollo de toalla debajo de los hombros, lo que es particularmente útil en los niños con occipucio prominente, producto del moldeamiento o edema después del parto, y también en los prematuros. Luego se procede a aspirar la boca primero y luego la nariz; siempre en este orden, con el objeto de que el niño no aspire las secreciones de la boca como consecuencia de la estimulación de la nariz. Este mismo procedimiento constituye un estímulo para comenzar a respirar. Se debe ser cuidadoso al succionar la boca y faringe por la posibilidad de una respuesta vagal que puede desencadenar apnea y bradicardia.

Frente a la presencia de meconio en el líquido amniótico, no se recomienda que los niños sean aspirados durante el parto, al emerger la cabeza, y antes de que salgan los hombros y el resto del cuerpo. Una vez que se ha producido el parto, se ha demostrado claramente que la intubación endotraqueal de un RN vigoroso que nace con líquido amniótico con meconio no previene del síndrome aspirativo meconial (SAM) y, por otra parte, existe insuficiente evidencia publicada en humanos para sugerir intubación traqueal de rutina para aspirar meconio en un RN no vigoroso que nace con líquido amniótico teñido con meconio. No hay demostración de que esta práctica prevenga el desarrollo de un SAM y puede más bien retardar el desarrollo de una reanimación adecuada y efectiva.

Estimulación táctil. Para estimular al RN se pueden dar 2 a 3 palmadas en la planta del pie y/o percutir o masajear la espalda. Si se trata de una apnea primaria responderá con estas medidas, pero si se trata de una apnea secundaria no será suficiente y se debe iniciar ventilación a presión positiva (VPP), sin mayor pérdida de tiempo.

Una vez que al RN se le ha proporcionado calor, despejado la vía aérea, secado y estimulado, se debe reevaluar para determinar si se requiere de más maniobras de reanimación. Los signos a evaluar son:

- **Esfuerzo respiratorio.** ¿Está el paciente en apnea o *gasping* (boqueo)? Al nacer, después de un esfuerzo respiratorio inicial, el RN debería ser capaz de establecer un patrón de respiración regular de tal forma de mantener una frecuencia cardíaca sobre 100 latidos por minuto y una saturación de O_2 adecuada. Si este patrón se establece en forma normal, se continúa evaluando el siguiente punto, de lo contrario se debe comenzar con VPP.
- **Frecuencia cardíaca (FC).** ¿Está la FC bajo 100 latidos por minuto? Se determina mediante la auscultación del precordio. Otra forma rápida y accesible es la palpación del pulso en la base del cordón umbilical, lo que permite una medición sin interferencia de la respiración. Sin embargo, la determinación clínica de la FC puede ser equívoca, por lo que las últimas guías de reanimación neonatal sugieren el uso de un monitor cardíaco de 3 derivadas como la mejor forma para monitorizar la FC durante la reanimación. Si la FC es mayor a 100 latidos por minuto se pasa al siguiente paso; si no lo es, se debe iniciar VPP. En todo momento se debe recordar que la mejoría de la FC es la mejor forma de evaluar la efectividad de la reanimación en curso.

EVALUACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE OXÍGENO Y SU ADMINISTRACIÓN

Se recomienda el uso de un oxímetro de pulso para evaluar la oxigenación de un RN que está siendo reanimado. Ya no se recomienda evaluar el color para este efecto, sino que mantener los valores de saturación preductal, medidos en

Tabla 13-1. Objetivo de la saturación preductal después del nacimiento

1 min	60%-65%
2 min	65%-70%
3 min	70%-75%
4 min	75%-80%
5 min	80%-85%
10 min	85%-95%

la mano derecha y que han sido determinados a partir de la saturación medida en RN de término sanos, después de un parto vaginal a nivel del mar (Tabla 13-1). En relación con la administración de O_2, si consideramos los demostrados efectos adversos del uso de O_2 al 100% en la fisiología respiratoria, circulación cerebral y posible daño tisular por radicales libres por una parte y, por otra, la demostración clínica del beneficio de iniciar la reanimación con concentraciones bajas de oxígeno, es recomendable iniciar la reanimación del RN de más de 35 semanas de gestación con una FiO_2 de 21% (aire ambiental). Más aún, se ha recomendado que la reanimación de RN de menos de 35 semanas se inicie con una FiO_2 entre 21 a 30% y el aporte de O_2 se vaya titulando en forma similar a los RN de término para lograr los objetivos de saturación recomendados (Tabla 13-1). Sin embargo, ante resultados como el de un estudio reciente que encontró mayor mortalidad intrahospitalaria en RN < de 28 semanas en quienes se inició la reanimación con FiO_2 de 21%, algunos expertos están recomendando iniciar con una FiO_2 de al menos 30% en los más pequeños.

Administración de O_2. Frente a un RN que no logra los objetivos de saturación y persiste cianótico, pero está ventilando espontáneamente, está indicada la administración de O_2 a flujo libre. Para esto se requiere de una fuente que entregue al menos 10 L/min, la cual se debe posicionar cerca de la cara del RN. Para optimizar la concentración inhalada, el O_2 puede ser entregado a través de las siguientes vías:

- Una máscara de O_2.
- Una bolsa de anestesia y máscara que permite el flujo libre de O_2.
- Un reanimador con pieza en T.
- La tubuladura de O_2 cerca de la nariz.
- El extremo de un reservorio abierto de una bolsa autoinflable.

Si el RN tiene una respiración agitada o no puede mantener la SpO_2 a pesar de dar 100% de O_2 a flujo libre, se debe considerar una prueba con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

VENTILACIÓN A PRESIÓN POSITIVA

Cuando, a pesar de las medidas mencionadas en los pasos iniciales de la reanimación, el RN persiste sin respirar o solo con una ventilación inefectiva tipo *gasping* o la FC es menor de 100 latidos por minuto, está indicada la ventilación a presión positiva (VPP). La mayoría de los RN puede ser reanimado exitosamente usando VPP con bolsa y máscara. Se puede usar una bolsa inflada por flujo (también llamada de anestesia) o una bolsa autoinflable (BAI). Esta última requiere de un reservorio para dar O_2 hasta el 100%. Este reservorio puede ser una bolsa cerrada o un tubo corrugado abierto colocado en la parte posterior. Existen otros aparatos controlados por flujo y limitados por presión adecuados para administrar VPP como lo es el reanimador con pieza en T (RPT). Un estudio reciente comparó la efectividad y seguridad del RPT versus la BAI para dar VPP en la sala de partos en RN ≥ de 26 semanas. No hubo diferencias significativas en el resultado de medición primaria: la FC a los 2 minutos de vida entre ambos grupos. Sin embargo, el uso de RPT disminuyó en forma significativa la necesidad de intubación, la presión máxima utilizada, así como la variabilidad de la presión máxima. Al analizar el subgrupo de los RN < 1.500 g, se observó que el grupo de los con RPT tenían una proporción mayor de FC > 100 a los 2 minutos, menor necesidad de intubación y menor incidencia de displasia broncopulmonar, diferencias todas estadísticamente significativas con respecto de los que usaron BAI. Todo lo anterior avala el uso del RPT en la sala de partos, especialmente cuando se cuenta con gases comprimidos y particularmente en la atención de RN prematuros. En cuanto a las máscaras, deben tener un tamaño adecuado de manera que cubran la boca, nariz y barbilla del niño. Existen máscaras redondeadas o anatómicas, que pueden ser utilizadas indistintamente, siempre que se ajusten adecuadamente a la cara del RN. En general, se prefieren las máscaras de bordes acolchados para no dañar la cara del niño y lograr un mejor sello.

Antes de ventilar al RN es importante verificar que se cumplan los siguientes requisitos:

- Seleccionar el tamaño de máscara adecuado.
- Asegurarse de que la vía aérea esté despejada (podría ser necesario aspirar nuevamente la boca y la nariz).
- Posicionar adecuadamente la cabeza del RN en posición de "olfateo".

Para ventilar, el operador debe estar en posición posterior o lateral al niño, sostener la máscara con los dedos pulgar e índice y la barbilla con el anular. Se deben obtener frecuencias respiratorias de 40 a 60 respiraciones por minuto (30 por minuto cuando se realiza masaje cardíaco simultáneo, como se verá más adelante). Las presiones ideales de inflado no han sido establecidas. Si la presión está siendo monitorizada, una presión inicial de 20 a 25 cmH_2O puede ser suficiente, pero se puede requerir hasta 30 a 40 cmH_2O en algunos niños de término sin respiración espontánea. En el caso de niños prematuros, presiones de 20 a 25 cmH_2O pueden ser suficientes.

Si se necesita VPP para la reanimación de un pretérmino es preferible usar un dispositivo que pueda administrar PEEP. Se recomienda en estos casos usar un PEEP de 5 cmH_2O. El indicador más importante de que la VPP está siendo efectiva es el aumento de la frecuencia cardíaca. Si esta no mejora en los primeros 15 segundos, se evalúa si la VPP logra expandir adecuadamente los pulmones, es decir, el tórax debe moverse con la ventilación. Si esto no ocurre, deben realizarse los pasos correctivos de la VPP que se agrupan bajo el acrónimo de MR SOPA:

M: ajuste la Mascarilla
R: Reposicione la vía aérea
S: Succione boca y nariz
O: (*Open*) abra ligeramente la boca
P: aumente la Presión de ventilación
A: Alternativa de vía aérea, tubo endotraqueal o máscara laríngea.

Durante la VPP la administración de oxígeno dependerá del cumplimiento de los objetivos de saturación ya comentados (Tabla 13-1).

Cuando se necesita ventilar por tiempo prolongado se debe instalar una sonda orogástrica para no distender el estómago y de esta forma no alterar la movilidad del diafragma.

MASAJE CARDÍACO

Si la FC es menor a 60 latidos por minuto, pese a una adecuada ventilación de al menos 30 segundos, está indicado iniciar masaje cardíaco. Si no se ha hecho antes, en este momento se recomienda intubar al RN antes de iniciar el masaje para asegurar una adecuada vía aérea. Si la intubación no es exitosa o factible de realizar, se puede usar una máscara laríngea. Además, la FiO_2 debe aumentarse a 100% en este momento. El objetivo del masaje cardíaco es comprimir el corazón contra la columna para impulsar la sangre hacia los demás órganos. La compresión se realiza sobre el tercio inferior del esternón por debajo de una línea imaginaria que une las dos mamilas. Existen dos técnicas aceptadas, prefiriéndose la primera:

1. Los dos pulgares sobre el esternón, uno sobre otro o uno al lado del otro, según el tamaño del niño, con el resto de los dedos rodeando el tórax y apoyando el dorso.
2. Dos dedos (índice y medio o medio y anular) colocados sobre el esternón en ángulo recto con respecto del tórax y la otra mano apoyando el dorso.

Tabla 13-2. Tamaño de tubo endotraqueal según EG y peso

Edad gestacional (semanas)	Peso (kg)	Tamaño del TT (diámetro interno, mm)
< 28	< 1	2,5
28 - 34	1 - 2	3
> 34	> 2	3,5

El masaje cardíaco se realiza coordinadamente con la VPP, recomendándose una relación de 3 compresiones cardíacas por 1 ventilación, por lo que se deben proporcionar 90 masajes y 30 ventilaciones en un minuto. Una adecuada compresión consiste en comprimir el tórax aproximadamente en un tercio su diámetro anteroposterior. El masaje se mantiene por 60 segundos antes de volver a comprobar la frecuencia cardíaca. Un monitor electrónico cardíaco es el método preferido para evaluar la FC durante las compresiones torácicas. El masaje debe mantenerse hasta que la FC sea nuevamente mayor a 60 por minuto.

Se pueden presentar complicaciones secundarias al masaje cardíaco como fracturas costales, neumotórax, hemorragia y laceración hepática.

INTUBACIÓN

Frente a la necesidad de ventilar a un RN, en algunos casos se requiere de intubación endotraqueal. Las indicaciones de intubación durante la reanimación pueden ser las siguientes:

- Ventilación con bolsa y máscara inefectiva o prolongada.
- Cuando se debe realizar masaje cardíaco.
- Administración de medicamentos, específicamente epinefrina, mientras se consigue un acceso venoso.
- Condiciones especiales, como la estabilización de un RN con hernia diafragmática, para la administración de surfactante o para aspirar la tráquea en forma directa, si se piensa que la vía aérea está obstruida con secreciones espesas.

Para realizar una intubación se requiere de un laringoscopio que funcione adecuadamente. La hoja de laringoscopio óptima es N° 1 para niños de término, N° 0 para prematuros y opcionalmente N° 00 para el prematuro extremo.

El número del tubo endotraqueal debe ser seleccionado con base en lo estimado para cada RN según su peso y/o edad gestacional (Tabla 13-2).

La distancia de introducción del tubo se puede calcular: peso en kilos + 6 cm (ejemplo: en un recién nacido de 2 kilos, la distancia, desde el borde del labio, es de 8 cm). Como la mayoría de las veces no se contará con el peso exacto del RN, sino que solo una estimación, existen otros dos métodos válidos y que han sido recomendados como preferentes por las nuevas guías de reanimación neonatal:

1. **Distancia o longitud nasal-*tragus***: se mide la distancia entre el *septum* nasal a nivel de la columela y el *tragus* de la oreja y se suma 1 cm. Esa sería la profundidad de inserción del tubo desde el labio del RN.
2. **Edad gestacional**: la edad gestacional es un buen predictor de la profundidad de inserción correcta del tubo desde el labio del RN. La Tabla 13-3 muestra esta distancia según la edad gestacional. Puede ser colocada en un lugar visible de la sala de partos.

En general, no se utilizan los tubos N° 2 debido a la gran resistencia que ofrecen al flujo aéreo y a la facilidad con que

Tabla 13-3. Profundidad de inserción del tubo endotraqueal según EG y peso. Adaptado de: Kemploy ST et al. Resuscitation 2008; 77(3): 369-373.

Edad gestacional (semanas)	Profundidad de inserción desde el labio (cm)	Peso del RN (gramos)
23-24	5.5	500-600
25-26	6.0	700-800
27-29	6.5	900-1.000
30-32	7.0	1.100-1.400
33-34	7.5	1.500-1.800
35-37	8.0	1.900-2.400
38-40	8.5	2.500-3.100
41-43	9.0	3.200-4.200

se obstruyen con secreciones. Por otra parte, de acuerdo a las últimas recomendaciones, los RN de más de 2 kg y de más de 34 semanas necesitan un tubo endotraqueal del número 3.5. El tubo de número 4 no aparece ya más en la lista que se usa para comprobación rápida del equipo necesario para una reanimación neonatal.

Los intentos de intubación no deben demorar más de 30 segundos. En ese momento se debe detener, reanudar la VPP con máscara y luego volver a intentar.

Los indicadores primarios de que el tubo endotraqueal está en la posición correcta son el incremento de la FC y la detección de CO_2 exhalado, ya sea con un capnógrafo o un dispositivo colorimétrico que se conecta fácilmente al tubo endotraqueal. Otros indicadores de que el tubo está en buena posición son la mejoría de la saturación medida por el oxímetro de pulso, sonidos respiratorios simétricos audibles en ambos campos pulmonares y no en el estómago, la no distensión gástrica, vapor condensado al interior del tubo y movimiento simétrico del tórax en cada ventilación.

La intubación puede asociarse con diversas complicaciones, a las cuales se debe estar atento. Algunas de estas son:

- Hipoxia.
- Bradicardias y apneas.
- Neumotórax.
- Contusiones o laceraciones de lengua, encías o vía aérea.
- Perforación de tráquea o esófago.
- Obstrucción del tubo (porque se dobla o por secreciones).
- Infección.

Alternativa al tubo endotraqueal. En el último tiempo se ha demostrado que la máscara laríngea es una alternativa eficaz para ventilar a un niño cuando la VPP con bolsa y máscara o máscara y reanimador con pieza en T no es efectiva y no se puede intubar al RN. También en RN con malformaciones orofaciales en que lograr un buen sello con la máscara es difícil, y sea difícil o imposible realizar una laringoscopía. Su uso dependerá de su disponibilidad y del entrenamiento de los proveedores de reanimación neonatal.

MEDICAMENTOS

Un número pequeño de RN que requiere reanimación llega a recibir medicamentos. A pesar de una buena ventilación de los pulmones y un mejor gasto cardíaco gracias al masaje cardíaco la FC puede continuar bajo 60 por minuto en aproximadamente 1 a 3 de cada 1.000 RN de término o pretérmino. Esto ocurre debido a que la perfusión coronaria está severamente comprometida, lo que lleva a hipoxia cardíaca y mala contractilidad. En este caso, se requiere de la administración de epinefrina para mejorar la perfusión coronaria y la entrega de oxígeno. Por otra parte, en un RN en *shock*, producto de una pérdida de sangre aguda, se puede requerir de la administración de un expansor de volumen. La epinefrina y un expansor de volumen son, entonces, los únicos medicamentos recomendados en este momento durante la reanimación neonatal. No hay suficiente evidencia para apoyar el uso del bicarbonato de sodio, aunque exista acidosis documentada durante la reanimación. Tampoco existe evidencia en cuanto a la seguridad y eficacia de administrar naloxona a un RN con depresión respiratoria en el caso de que la madre haya estado expuesta a opioides en las horas previas al parto. En estudios en animales y casos reportados se citan complicaciones debidas a naloxona que incluyen edema pulmonar, paro cardiorrespiratorio y convulsiones.

La vía de administración se selecciona de acuerdo a la rapidez para acceder a cada una de ellas y dependiendo del medicamento. Las vías de administración son:

- **Vena umbilical.** Constituye un vaso de fácil acceso por su ubicación a nivel del cordón umbilical, el cual se corta a 1 o 2 cm sobre la piel. La vena se reconoce por ser el vaso de mayor calibre y pared más delgada. Se debe canalizar con un catéter de 3,5 a 5 Fr introduciéndolo 2 a 4 cm bajo la piel y asegurándose de que refluya sangre.
- **Vía intraósea.** Es un recurso útil cuando no se logra obtener el acceso venoso umbilical. Toda la medicación y líquidos que se pueden infundir a través del catéter venoso umbilical pueden ser infundidos a través de una vía intraósea en RN de término y pretérmino.
- **Tubo endotraqueal.** Permite administrar la epinefrina directamente por el lumen del tubo. Para asegurar una llegada adecuada del medicamento a los pulmones se debe dar varias ventilaciones a presión positiva luego de administrar el medicamento directo dentro del tubo. Si bien es un acceso fácil y rápido para administrar la epinefrina mientras se logra un acceso vascular, algunos estudios muestran que la absorción puede ser errática y, por lo tanto, la respuesta a la epinefrina menos efectiva.

Epinefrina. Su uso está indicado si la FC es menor a 60 latidos por minuto después de 30 segundos de adecuada VPP y otros 60 segundos de masaje cardíaco y ventilación

coordinados. La dosis recomendada es 0,01 a 0,03 mg/kg, lo que equivale a 0,1 a 0,3 mL/kg de solución a 1:10.000 cuando se usa por vía venosa. Estas dosis deben incrementarse a 0,05 a 0,1 mg/kg (0,5 a 1 mL/kg de la solución 1:10.000) cuando se usa por vía endotraqueal. El efecto vasoconstrictor de la adrenalina mejora la presión de perfusión durante el masaje cardíaco. También mejora la contractilidad del miocardio, estimula las contracciones espontáneas y aumenta la FC. Si la frecuencia permanece bajo 60 latidos por minuto, se puede repetir la dosis de adrenalina cada 3 a 5 minutos. Si se ha usado por vía endotraqueal y no hay respuesta, se puede dar una nueva dosis en cuanto se tenga el acceso umbilical o intraóseo, sin esperar los 3 a 5 minutos antes mencionados.

Expansor de volumen. La hipovolemia se produce con pérdidas del 10% al 15% del volumen sanguíneo. Se debe sospechar cuando existe el antecedente de sangramiento obstétrico o elementos de *shock* en el RN (palidez, perfusión disminuida, pulso débil o baja presión arterial en caso de estar siendo monitorizada). En estos casos se puede reponer suero fisiológico o sangre O Rh (-), en bolos de 10 mL/kg intravenoso a pasar en 5 a 10 minutos. El uso de expansor de volumen debe usarse con cautela en prematuros, especialmente aquellos menores de 30 semanas. Ya no se recomienda el Ringer lactato como una alternativa de expansor de volumen en la reanimación neonatal.

REANIMACIÓN DEL PREMATURO

El nacimiento de un RN prematuro presenta desafíos adicionales y las posibilidades de requerir reanimación son más altas. Los principales puntos a tener en cuenta durante la reanimación de un RN prematuro se pueden resumir en los siguientes:

1. El RN prematuro es más susceptible a las pérdidas de calor, por lo que se debe aumentar la temperatura de la sala de partos al menos de 23 °C a 25 °C. Si es menor de 32 semanas considerar el uso de una envoltura plástica y colchón térmico.
2. En la asistencia ventilatoria de estos niños, considerar el uso precoz de CPAP si el RN respira espontáneamente y mantiene una adecuada FC, aunque tenga cierta dificultad respiratoria o baja saturación de O_2. Se deben usar los mismos criterios para iniciar la VPP que en el niño de término y si esta es requerida, pero se deben usar las menores presiones necesarias para lograr una adecuada ventilación de los pulmones. En estos casos se prefieren aparatos que permitan administrar PEEP como lo es el reanimador de pieza en T. Considerar la administración de surfactante si el RN requiere intubación por SDR o si es extremadamente prematuro.
3. En cuanto a la administración de O_2, el aporte debe iniciarse con una FiO_2 entre 21% a 30%, utilizando un mezclador de oxígeno, el que permite administrar FiO_2 entre 21% y 100%. Además, se debe utilizar un oxímetro de pulso para buscar los mismos objetivos de saturación que en el RN de término (Tabla 13-1).
4. Se deben disminuir los riesgos de daño neurológico, manipulando al RN en forma cuidadosa, evitando la posición Trendelenburg (piernas más altas que cabeza), evitando altas presiones durante la VPP o el CPAP, utilizando un oxímetro y gases en sangre para monitorizar y ajustar la oxigenación y la ventilación. También se deben evitar infusiones intravenosas rápidas de fluidos o soluciones hipertónicas.

SITUACIONES ESPECIALES

Existen situaciones especiales durante la reanimación neonatal que deben ser consideradas y abordadas en forma oportuna y efectiva.

1. La presencia de un neumotórax o derrame pleural que pueden provocar compromiso cardiorrespiratorio, deben ser drenados utilizando un catéter venoso (bránula) 18 o 20 G conectado a una jeringa mediante una llave de 3 pasos.
2. Si se sospecha obstrucción de la vía aérea a pesar de una correcta posición del tubo endotraqueal, se puede intentar aspirar esas secreciones utilizando un catéter de aspiración 5 a 8 F insertado a través del tubo. Si no se obtiene resultado, se puede utilizar un aspirador de meconio para aspirar directamente la tráquea con el tubo.
3. En el caso de un RN con la secuencia de Pierre-Robin y que presenta dificultad respiratoria, puede ayudar colocar al niño en posición prona y colocar un tubo endotraqueal 2,5 a través de la nariz y cuya punta quede a nivel de la faringe. Si esto no soluciona el problema, se debe intentar insertar una máscara laríngea, debido a que intentar una intubación endotraqueal puede ser muy difícil en esta situación.
4. En los pacientes con una atresia de coanas y dificultad respiratoria, se puede aliviar la vía aérea colocando un chupete de entretención o de biberón con la punta cortada en la boca del niño, o un tubo endotraqueal a través de la boca con la punta en la faringe o una cánula orofaríngea (Guedel o Mayo).
5. Si la madre ha recibido narcóticos durante el trabajo de parto y el RN no respira, se debe dar apoyo respiratorio hasta que el niño tenga un esfuerzo respiratorio adecuado. Como se mencionó, ya no se recomienda la administración de naloxona al RN.
6. La reanimación de un RN fuera de la sala de partos debe seguir los mismos principios y pasos de la reanimación inmediatamente después del parto. El objetivo fundamental es la adecuada ventilación de los pulmones. Es importante mantener la temperatura secando al RN, colocándolo piel a piel con su madre y/o cubriéndolo con un plástico o frazada tibia. Se puede utilizar también un colchón térmico y se debe aumentar la temperatura de la sala en que se encuentra. Si es necesario se debe limpiar la boca y faringe utilizando una pera de goma o

simplemente con un paño. En el caso de no contar con una bolsa y máscara, se debe realizar respiración boca a boca-nariz para dar VPP.

ASPECTOS ÉTICOS

Existen circunstancias en que puede ser apropiado no iniciar o discontinuar la reanimación en la sala de partos, como es el caso de RN extremadamente inmaduros o con anomalías congénitas severas. Por lo tanto, es recomendable que existan protocolos nacionales o locales para regular estas conductas.

En general, se acepta como apropiado el NO inicio de la reanimación en la sala de partos en los siguientes casos:

- Edad gestacional confirmada < 23 semanas.
- Peso de nacimiento < 400 gramos.
- Anencefalia.
- Trisomía 13 o 18 confirmada prenatalmente.

Si la información es incompleta o poco confiable, especialmente la edad gestacional, es preferible realizar la reanimación. El iniciar la reanimación en la sala de partos no significa que después no se pueda discontinuar el apoyo. El no iniciar la reanimación y la discontinuación posterior de esta son considerados, por lo general, éticamente equivalentes. Sin embargo, en el segundo caso, se tiene más tiempo para recabar mayores antecedentes clínicos y dar apoyo a la familia. La discusión entre el equipo médico y la familia guiará la decisión de continuar o no la reanimación. No se recomienda demorar el apoyo o darlo parcialmente. Esto puede empeorar los resultados en el caso de que el RN sobreviva.

Es apropiado discontinuar la reanimación si después de 10 minutos de maniobras no se ha logrado circulación espontánea. La evidencia indica que la reanimación de un RN después de 10 minutos de asistolia es muy poco probable que resulte en sobrevida o en sobrevida sin secuelas severas.

BIBLIOGRAFÍA

Chettri S, Adhisivam B, Bhat BV. Endotracheal suction for nonvigorous neonates born through meconium stained amniotic fluid: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr 2015; 166(5):1208-13.

Katheria AC, Lakshminrusimha S, Rabe H *et al.* Placental transfusion: a review. J Perinatol 2017; 37:105-111.

Oei JL, Saugstad OD, Lui K *et al.* Targeted oxygen in the resuscitation of preterm infants, a Randomized Clinical Trial. Pediatrics 2017; 139.

Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J *et al*; on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation 2015; 132(1): S204-S241.

Szyld E, Aguilar A, Musante GA *et al*; Delivery Room Ventilation Devices Trial Group. Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. J Pediatr 2014; 165(2):234-39.

Vain NE, Szyld EG, Prudent LM *et al.* Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: Multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2004; 364:597-602.

Vento M, Moro M, Escrig R *et al.* Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. Pediatrics 2009; 124:e439-e449.

Weiner GM. Textbook of Neonatal Resuscitation. 7th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2016.

Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J *et al.* Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: Results of the multicenter, international collaborative trial. Pediatrics 2000; 105:1-7.

Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB *et al.* Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015; 132(2):S543-S560.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN EL RECIÉN NACIDO: ENFOQUE CLÍNICO

14

C. Mellado S. • M. Aracena A.

A medida que los indicadores de salud mejoran, la contribución de las anomalías congénitas (AC) a la morbimortalidad aumenta. Chile no es una excepción y es así que con tasas de mortalidad infantil de 7,4 por mil nacidos vivos en el año 2012, las AC representaron la segunda causa de muerte después de las relacionadas con la prematuridad. En general, alrededor del 3% al 5% de los recién nacidos (RN) tiene alguna AC. Para Chile, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) reporta una prevalencia del 3,1%.

El nacimiento de un RN con AC puede ser devastador para una familia, y el equipo médico que se enfrenta a este caso debe ser capaz de manejar tanto las necesidades médicas como el impacto que produce en esta. El RN con AC y su familia se benefician de una buena evaluación clínica y de laboratorio orientada a precisar diagnóstico sindromático y/o etiológico. Esto permite establecer un plan de manejo, conocer la historia natural de la enfermedad, pronóstico, contacto con grupos de apoyo y asesoramiento genético a la familia. La evaluación diagnóstica debe iniciarse en el momento en que se sospecha o se pesquisa una anomalía, aunque los tiempos en que se hace esta evaluación dependen del compromiso clínico del RN y de las urgencias asociadas. En un RN con AC, los elementos esenciales de la evaluación clínica incluyen historia familiar, prenatal, perinatal y posnatal detalladas, examen físico enfocado a detectar rasgos dismórficos, otras anomalías asociadas y exámenes de laboratorio e imágenes.

Las AC pueden ser clasificadas de múltiples maneras, a saber:

- Impacto en la salud
- Mecanismo patogénico
- Presentación clínica

Según el impacto que tengan en la salud las anomalías congénitas se las clasifica en:

Mayor: aquella con consecuencias médicas o sociales serias. Requiere tratamiento médico-quirúrgico o apoyo psicosocial.

Menor: aquella que, por lo general, no tiene consecuencia médica-quirúrgica o social seria. Usualmente no requiere tratamiento. Se incluye variantes fenotípicas (anomalía menor presente en más del 4% de la población). Las anomalías menores son importantes porque son indicadores de morfogénesis alterada, y son utilizadas como pistas diagnósticas para patrones sindromáticos específicos.

Desde el punto de vista del mecanismo patogénico pueden ser divididas en malformaciones, deformaciones, disrupciones o displasias.

Malformaciones

Corresponden al desarrollo inadecuado o defecto de uno o más procesos embrionarios, resultado de una anormalidad intrínseca del desarrollo (ejemplo: fisura de labio).

Deformaciones

Son producidas por fuerzas mecánicas aberrantes que distorsionan estructuras normales, resultado de factores fetales o maternos que ocurren durante cualquier período de la gestación (ejemplo: plagiocefalia).

Disrupciones

Son defectos estructurales causados por la interferencia del desarrollo de tejidos genéticamente normales, resultado de eventos destructivos de distinto origen (ejemplo: vascular, infeccioso y mecánico). Comúnmente, afecta a varios tipos de tejidos en regiones anatómicas bien delimitadas (ejemplo: bridas amnióticas).

Displasia

Corresponde a histogénesis anormal o disfunción de un tejido específico, que puede ser local o generalizada resultando en cambios estructurales, los cuales tienen un curso continuo, en que los efectos clínicos pueden persistir o empeorar a medida que el tejido continúa su crecimiento o su función. Usualmente, su etiología es monogénica (ejemplo: displasias esqueléticas y errores congénitos del metabolismo).

Clínicamente, las AC pueden ser aisladas o únicas o ser parte de un patrón de anomalías múltiples.

Anomalías aisladas

Incluyen las anomalías congénitas más frecuentes, las que a menudo son de origen multifactorial (ejemplo: cardiopatías, fisura labiopalatina, estenosis pilórica). Sin embargo, estos mismos defectos a veces pueden ser parte de un cuadro de anomalías múltiples, por lo que se debe ser minucioso en la búsqueda de otras alteraciones. Una forma de aproximación a las AC es considerando la relación entre ellas: una anomalía que ocurre en forma aislada puede tener un significado distinto de aquellas que ocurren asociadas a otras alteraciones.

Anomalías múltiples

Pueden en algunos casos estar relacionadas patogénicamente con un evento predecesor, factor o anomalía. Dentro de ellas se distinguen asociaciones, secuencias, complejos y síndromes.

Asociación. Es la ocurrencia no al azar de anomalías cuya asociación no es suficientemente consistente para constituir un síndrome, y no existe uniformidad en la presentación clínica caso a caso. Se las conoce por su acrónimo, en que cada letra corresponde a la inicial de las anomalías en inglés. Las más conocidas son VACTERL y MURCS (aplasia mülleriana, aplasia renal y displasia cérvico-torácica).

Secuencia. Es un patrón de anomalías derivado de una anomalía única primaria que produce una cascada de eventos secundarios de la morfogénesis. Esto se explica porque el desarrollo embrionario es un proceso concatenado y preciso en tiempo y espacio. Ejemplos son las secuencias Pierre Robin y Potter.

Complejo o defecto de campo politópico. Es un conjunto de anomalías derivado de un solo campo de desarrollo, que incluye las relaciones inductivas a distancia. Implica la existencia de noxas que actúan en un área geográfica particular del embrión en desarrollo, resultando en anomalías en las estructuras adyacentes, que pueden ser de origen embriológico diferente. Muchos complejos son producidos por anomalías vasculares; ejemplo de ello es la anomalía de Poland, que corresponde a la ausencia de pectoral con reducción de la extremidad superior.

Síndrome. Patrón de anomalías múltiples relacionadas patogénicamente y que no representan una secuencia o un defecto de campo politópico. Las anomalías ocurren repetidamente en un patrón consistente o con una etiología conocida. Se denomina síndrome del griego: "que corren juntos"; ejemplos son el síndrome de Down y el síndrome de Russell Silver.

ETIOLOGÍA

La etiología de las AC es diversa. Muchas están asociadas a causas genéticas y/o a factores ambientales, o no tienen causa conocida. Los desbalances cromosómicos darían cuenta del 10% a 15% de las causas, siendo las más frecuentes las trisomías clásicas. El 2% a 10% son causadas por mutaciones en un solo gen. Se estima que el 20% a 25% son de etiología multifactorial, y el 8% a 12% debido a exposición prenatal, ya sea a drogas o factores ambientales. Entre el 40% y 60% la causa es desconocida. En suma, entre las causas identificables aproximadamente el 50% son genéticas. En la Tabla 14-1 se muestran las categorías o tipos de enfermedades genéticas.

La mayoría de las anomalías aisladas comunes son de origen multifactorial. Las afecciones monogénicas (mendelianas recesivas, dominantes, ligadas al X) y las cromosómicas son causa frecuente de síndromes malformativos. Se debe considerar también la posibilidad de estar en presencia de un agente teratogénico, ya que distintas noxas, ya sea drogas, infecciones o enfermedad materna, pueden producir un fenotipo similar y a veces idéntico a una anomalía de origen genético (fenocopia). También existen mecanismos de herencia no tradicionales, que son aquellos que escapan a los patrones de herencia mendelianos clásicos, entre los cuales figuran la disomía uniparental, impronta genética, herencia mitocondrial, mutaciones como la expansión de tripletes y mosaicismo somático y germinal. Se sugiere remitirse a texto de genética clínica para profundizar estos conceptos.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA SINDROMÁTICA/ETIOLÓGICA

Cuando un RN con una o más AC es identificado, se debe realizar una historia clínica detallada y un examen físico acucioso destinado a buscar anomalías adicionales y en lo posible determinar el diagnóstico etiológico específico.

La sospecha o pesquisa de AC, o de una enfermedad genética, suele realizarse en el momento del nacimiento, sin embargo, con la implementación de métodos de pesquisa en sangre materna, la disponibilidad de métodos de estudio genético, pero principalmente por la ultrasonografía de rutina, muchas de ellas se diagnostican antenatalmente. La sospecha se concentra en RN con características físicas o conductas inhabituales, como bajo peso al nacer, hipotonía, dificultad para alimentarse, dificultades en la termorregulación, vómitos, somnolencia, anomalías estructurales internas o externas (AC), entre otras.

La evaluación de un RN con AC no es muy diferente a la evaluación médica general y debe partir con una historia clínica completa que incluya la historia familiar con edad de los padres al momento de la concepción, consanguinidad, historia de pérdida reproductiva, antecedentes de la familia nuclear y extendida, historia prenatal y perinatal junto con la evolución posnatal.

Tabla 14-1. Categorías o tipos de enfermedades genéticas

Tipo de enfermedad genética	Descripción	Ejemplos	Estudios
Monogénica o mendeliana	Defecto en un solo gen. Siguen las leyes de Mendel. Pueden ser dominantes (AD), recesivas (AR) o ligadas al X	Acondroplasia, Smith- Lemli-Opitz, Duchenne, incontinencia *pigmenti*	Análisis de mutaciones (variante patogénica), secuenciación directa del DNA, y/ o análisis deleción/ duplicación. Se puede optar por estudio de un panel de genes por heterogeneidad genética, o también secuenciación de exoma completo
Cromosómicas	Alteración en el número y/ o estructura de los cromosomas, con la consiguiente pérdida o duplicación de parte o de todo un cromosoma	Síndrome de Down Síndrome de Turner Síndrome 5p-	Cariograma
Microdeleción o Microduplicación	Un segmento cromosómico, por lo general muy pequeño, no visible con cariograma estándar	Síndrome velo-cardio-facial, sín-drome de Williams, síndrome Smith- Magenis, síndrome Phelan-McDermid	Hibridación *in situ* con fluoresceína (FISH) con sonda específica, MLPA específico; cariotipo molecular (aCGH)
Multifactorial	Combinación de factores genéticos y ambientales	Fisura labio-palatina, defectos de cierre de tubo neural, estenosis hipertrófica del píloro	A la fecha no hay un estudio disponible
Desórdenes epigenéticos	Cambios en la regulación de la expresión génica, sin cambios en la secuencia del DNA	Síndrome de Beckwith Wiedemann, síndrome de Prader Willi	Análisis de metilación y deleción de la región crítica asociada al síndrome, con estudio MLPA Metilación Específico
Expansión de tripletes	El número normal de tripletes en determinados genes es excedido, sobrepasa un cierto umbral, determinando así enfermedad	Síndrome de X Frágil, distrofia miotónica	Estudio del ADN: análisis del número de tripletes repetidos
Mitocondriales	Alteración del genoma mitocondrial	MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy y lactic acidosos and stroke-like episodes*)	Estudio genoma mitocondrial

HISTORIA CLÍNICA

La historia familiar conviene idealmente dejarla ilustrada en un árbol genealógico detallado de al menos tres generaciones. Esto es importante ya que permite reconocer el patrón de herencia de la afección: autosómica recesiva, dominante, ligada a X o esporádica, por ejemplo. La edad materna avanzada está asociada a alteraciones cromosómicas numéricas tales como la trisomía 21, 18 o 13, aunque otras como la monosomía X no se asocian a la edad materna. La edad paterna avanzada ha sido asociada a la presencia de mutaciones nuevas tales como acondroplasia y osteogénesis imperfecta. La historia de pérdida reproductiva puede asociarse con la presencia de anomalías cromosómicas estructurales balanceadas en uno de los padres, o de enfermedades ligadas al X dominantes letales en varones, como la incontinencia *pigmenti*. Se sospecha afecciones mendelianas cuando existe el antecedente de uno de los padres o hermanos u otros parientes con un patrón de anomalías similar, o cuando existe consanguinidad.

En relación con la historia prenatal, la disminución de movimientos fetales y/o presentación en podálica puede ser señal de alteraciones neurológicas. El polihidroamnios puede sugerir una alteración de la deglución o del tracto gastrointestinal, el oligohidroamnios puede ser la manifestación de anomalías renales u obstrucción de la vía urinaria. Debe indagarse acerca de enfermedad materna (diabetes, fenilcetonuria), infecciones (TORCH) y exposición a agentes teratogénicos (anticonvulsivantes, alcohol, drogas recreacionales tales como la cocaína, tabaco, etc.). Se conoce la asociación de muchos agentes con anomalías en la descendencia (Tablas 14-2 y 14-3 muestran agentes infecciosos y drogas y sus efectos en el período prenatal). No obtener el antecedente de exposición a drogas no excluye el consumo de estas durante el embarazo.

Tabla 14-2. Agentes infecciosos y sus efectos en el período prenatal

Agente	Efecto
Citomegalovirus	Coriorretinitis, hipoacusia y microcefalia
Herpes simple	Microcefalia y microftalmia
Rubéola	Microcefalia, cataratas, retinitis y cardiopatía
Varicela zóster	Microcefalia, coriorretinitis y defectos de la piel

Tabla 14-3. Drogas y sus efectos en el período prenatal

Droga	Efecto
Alcohol	Cardiopatía, microcefalia y dismorfias
Fenitoína	Cardiopatía (anomalía de Ebstein)
Litio	Cardiopatía, fisura labiopalatina e hipoplasia digital
Retinoides	Malformación de pabellones auriculares y oculares Hidrocefalia
Estreptomicina	Hipoacusia
Tetraciclina	Hipoplasia del esmalte dental
Talidomida	Focomelia, malformaciones cardíacas y de pabellón auricular
Ácido valproico	Defecto de cierre de tubo neural y dismorfias
Cumarínicos	Hipoplasia nasal y punteado epifisiario
Misoprostol	Oligodactilia, parálisis VI-VII par; *trismus*

por otro lado, una historia de exposición a químicos no significa necesariamente una relación causal con el defecto.

En el período perinatal es importante la adaptación del RN, dificultad respiratoria, dificultad para alimentarse; alteraciones del sistema nervioso central, neuromuscular o defectos cardíacos pueden tener dificultades en la transición a la vida posnatal. En ocasiones solo el seguimiento, desarrollo psicomotor y pondoestatural, en conjunto con la morbilidad asociada permite orientar el estudio etiológico.

EXAMEN FÍSICO

Las anomalías complejas usualmente son obvias, sin embargo, hay algunas anomalías que requieren más atención, mediciones y comparación con valores normales y también contrastarlas con sus familiares. Tanto la naturaleza como el conjunto de estas anomalías tienen importancia diagnóstica y se debe tener en cuenta que frente a tres o más anomalías menores se deben buscar anomalías mayores ocultas.

El examen físico debe ser acucioso, completo, sistemático y cuantificable, por regiones anatómicas y sistemas, y debe incluir antropometría (talla, peso, perímetro craneano), estimación de crecimiento y desarrollo, detección de AC mayores, menores y variantes, medición de regiones corporales específicas, proporciones corporales, asimetrías, olores y conductas anormales. La documentación fotográfica, previa autorización de los padres, es un elemento valioso en la comparación del caso con otros casos reportados. Estas recomendaciones son válidas tanto para RN vivos como para mortinatos.

Los parámetros de crecimiento utilizados deben ser adecuados para género, etnicidad y patología de base. Deben realizarse mediciones para confirmar la impresión clínica y comparar con estándares publicados para la mayoría de las medidas corporales. En general, se considera anormal con dos o más desviaciones estándar sobre o bajo el promedio. La comparación de algunas anomalías, especialmente las faciales, con los parientes y hermanos permite separar características familiares de aquellas que puedan ser de importancia diagnóstica. La revisión de fotografías de familiares puede ser de mucha ayuda cuando no es posible la evaluación directa.

Es importante considerar la circunferencia craneana, la forma y simetría del cráneo, la presencia de estenosis de suturas, y las fontanelas. En los rasgos faciales se debe evaluar si son toscos o no, la forma y simetría facial, la presencia de fisuras faciales, el tamaño y la forma de la frente; en las estructuras oculares, desde el iris a la retina, evaluar forma de las cejas, tamaño y posición de fisuras palpebrales, presencia de epicanto, telecanto, medidas oculares e interoculares y tamaño de la nariz, forma del puente nasal, narinas y alas nasales. Evaluar la posición, forma y tamaño de los pabellones auriculares; el *filtrum* en su forma y longitud. La forma de la boca y los labios, el paladar, la úvula, rebordes alveolares, presencia de piezas dentales, y de micrognatia, prognatismo o retrognatia.

En cuello y tórax evaluar la forma y tamaño o longitud, la implantación del cabello, la existencia de piel redundante retronucal, simetría torácica, forma de tórax, *pectus excavatum* o *carinatum*, evaluación cardiológica. En abdomen, evaluar la presencia de visceromegalias, diástasis de rectos, hernias, defectos de cierre de pared (onfalecele, gastrosquisis), ausencia de musculatura abdominal, uraco persistente, vasos umbilicales en RN, entre otros.

En genitales masculinos debe evaluarse el tamaño y forma del pene, la ubicación del meato urinario (presencia de hipospadia o epispadia); y en el escroto, la forma, ubicación y tamaño de las gónadas. En pacientes de sexo femenino, evaluar el clítoris, labios mayores y menores e introito. En el ano y perineo evaluar posición (anterior o posterior), papilomas, pólipos, estenosis, ano imperforado y persistencia de cloaca.

En el dorso, examinar escápulas; configuración y simetría de columna, curvaturas laterales (escoliosis), como también cifosis y lordosis, depresiones, disrafias, fositas, masas, mechones de pelo, cambios de textura o pigmentación de la piel, especialmente en zona lumbar.

En las extremidades, evaluar simetrías, tamaño y proporciones. En manos y pies ver los pliegues, tamaño, forma y número de dedos, si hay acortamiento (braquidactilia), o si son largos como la aracnodactilia en el síndrome de Marfan, o sindactilia de 3ro y 4to ortejos (dedos pegados) en el síndrome de Smith Lemli Opitz, y si existen dedos supernumerarios (polidactilia) o de menos (oligodactilia).

En piel y faneros evaluar pigmentación, textura, elasticidad de la piel, hidratación, grosor, fragilidad, piel redundante, alteración de los pliegues de flexión de las articulaciones, formación de callos, pérdida de grasa del subcutáneo, lesiones como aplasia de *cutis*, disrupción por bridas, manchas café con leche o hipopigmentadas, nevos, pecas, angiofibromas, hemangiomas, telangectasias, lesiones hiperpigmentadas o hipopigmetarias que sigan o no las líneas de Blaschko, ictiosis, apéndices cutáneos, fosetas, tumores como neurofibromas, lipomas, xantomas y ampollas. Evaluar la distribución del pelo, incluyendo cejas y pestañas, alopecia, líneas de implantación, hirsutismo, pigmentación, mechones blancos, encanecimiento prematuro, calidad, fragilidad y densidad. En las uñas evaluar forma, tamaño, engrosamiento, fragilidad, hipoplasia, angostas, hiperconvexas o anchas. Posición, tamaño, número y forma de mamilas o ausencia de estas.

Muchas veces algunas alteraciones pueden ser de gran ayuda en la orientación diagnóstica, por ejemplo, miocardiopatía hipertrófica sugerente de rasopatía. Otro elemento a considerar, dado el carácter evolutivo de las anomalías, es que muchas condiciones diagnosticadas por sus características físicas en etapas posteriores al nacimiento pueden aparecer normales en el RN, como en la neurofibromatosis. Por otro lado, algunas anomalías diagnosticadas al nacer pueden llegar a ser menos evidentes con el paso del tiempo, por lo que a distintas edades el diagnóstico depende de características diferentes, por ejemplo, el síndrome de Turner al momento de nacer se manifiesta principalmente por linfedema y piel redundante en el cuello, y durante el desarrollo principalmente por talla baja y falta de aparición de caracteres sexuales secundarios.

Finalmente, el seguimiento y observaciones repetidas pueden establecer un diagnóstico o bien permiten reconsiderar un diagnóstico inicial que termina siendo incorrecto.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Los exámenes de laboratorio, imágenes y otras evaluaciones están orientados a pesquisar la presencia de anomalías adicionales. Estos pueden incluir ecografía cerebral, RM de cerebro u otra región, radiografía de tórax, ecografía abdominal, renal, estudio esquelético, examen oftalmológico, entre otros.

Una de las decisiones iniciales más importantes es decidir si se está frente a un RN con anomalía aislada versus una constelación de anomalías que pueden configurar una entidad específica. Muchos síndromes se asocian a rasgos dismórficos y a un patrón facial reconocible que permite hacer un diagnóstico clínico, por ejemplo, síndrome de Noonan, si se formula este diagnóstico en particular, entonces se procede a solicitar un estudio molecular correspondiente.

EXAMEN GENÉTICO

La elección de un test genético depende de la historia, examen físico y diagnóstico planteado. La interconsulta a un genetista clínico facilita la selección del examen genético apropiado.

Estudio cromosómico

Está indicado en aquellos pacientes con síndromes cromosómicos conocidos, en RN PEG con anomalías congénitas y dismorfias, RN con características de síndromes por genes contiguos, en RN con anomalías conocidas por su asociación a alteraciones cromosómicas, y los casos sin diagnóstico con dismorfias no específicas. La Tabla 14-4 resume clínica sugerente de alteración cromosómica, la Tabla 14-5 anomalías sugerentes de AC y Tabla 14-6 resume clínica de trisomías autosómicas más frecuentes observables en RN.

Tabla 14-5. Hallazgos clínicos sugerentes de alteración cromosómica. Adaptado de: Clin Perinatol 42 (2015) 227–242. Christa Lese Martin, PhD*, Brianne E. Kirkpatrick, MS, David H. Ledbetter, PhD. Copy Number Variants, Aneuploides, and Human Disease.

Anomalías congénitas
Ejemplo: anomalía estructural de corazón, sistema renal, esquelético y/o cerebro
Rasgos dismórficos
Hipotonía
Retardo de crecimiento intrauterino
Falta de medro (retraso de crecimiento posnatal)
Microcefalia
Convulsiones
Trastorno del desarrollo genitales externos DSD
Antecedente de padres con abortos a repetición

Tabla 14-4. Anomalías que sugieren un diagnóstico sindromático

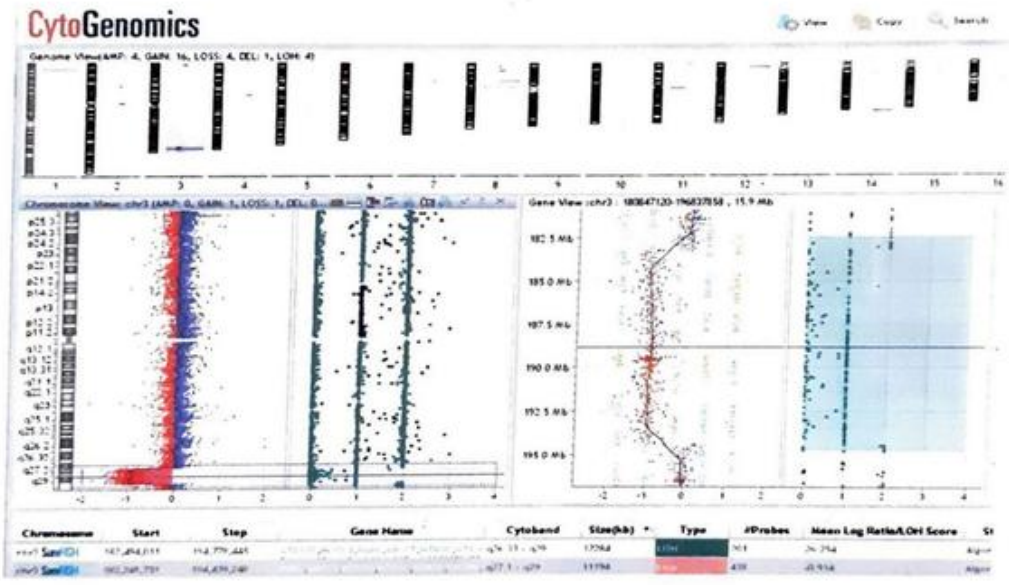
Anomalías sugerentes	Síndrome sugerido
Heterocromía de iris	Waardenburg
Eversión del tercio externo de párpado inferior	Kabuki
Ausencia de claviculas	Disostosis cleidocranial
Pterigium colli	Turner y Noonan
Defecto eje de radio	Holt-Oram Anemia de Fanconi Trombocitopenia ausencia de radio
Pulgares y primeros ortejos anchos	Rubinstein Taybi Pfeiffer
Hiperextensibilidad articular	Ehlers Danlos
Manos en mitón	Apert

Tabla 14-6. Clínica de trisomías autosómicas más frecuentes en recién nacidos

Condición	Prevalencia en RNV	Clínica
Trisomía 21 o síndrome de Down	1: 850 En Chile 1: 416*	Hipotonía, hiperlaxitud, cara redonda, hipoplasia medio facial, occipucio plano, ojos oblicuos hacia arriba y afuera, epicanto, puente nasal bajo, orejas pequeñas, protrusión de lengua, cuello corto y ancho piel, redundante región cervical, cardiopatías (Canal AV, CIV, DAP), atresia intestinal. Pliegue palmar único, clinodactilia, separación 1er y 2do ortejo
Trisomía 18 o síndrome de Edwards	1: 6.000 a 8.000	Recién nacido PEG, hipertónico, llanto débil, microcefalia. Facies menuda, blefarofimosis, pabellones con hélix en punta, occipucio prominente, esternón corto, pelvis estrecha. Sobreposición de 2do sobre 3er dedo y 5to sobre 4to, acortamiento de algunas falanges, con borramiento de surcos interfalángicos. Pies con talón prominente, primer ortejo implantación proximal. Cardiopatías (CIV, CIA, DAP), onfalocele, y corta sobrevida.
Trisomía 13 o síndrome de Patau	1: 5.000 a 12.000	Microcefalia, aplasia *cutis*, microftalmia, nariz bulbosa, fisura labiopalatina, cardiopatías (CIV, DAP, CIA), defectos del tubo neural, holoprosencefalia, riñón poliquístico, criptorquidia, polidactilia post axial y corta sobrevida.

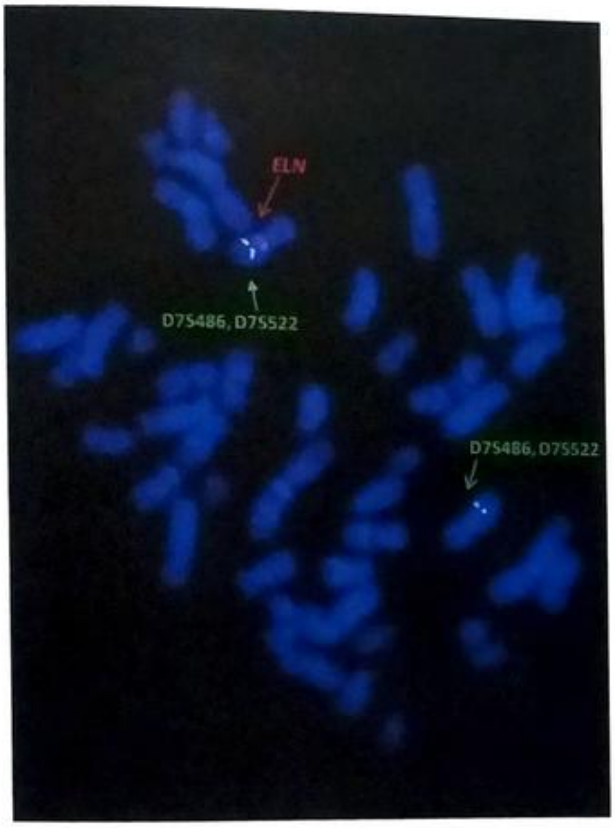
* Prevalencia ECLAMC

Figura 14-1. Array-CGH: se muestra deleción intersticial distal de aproximadamente 11 MB localizada en el brazo largo cromosoma 3, a nivel de 3q27.1q29. Gentileza del Laboratorio de Biología Molecular y Citogenética, Departamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.



Cuando la sospecha de anomalía cromosómica es muy alta y el cariotipo es normal, se debe recurrir a exámenes de mayor resolución, como el cariotipo molecular por hibridación genómica comparativa (array-CGH). Esta es la metodología actualmente recomendada como primera línea en casos de discapacidad intelectual, cuadros malformativos y autismo. Con esta técnica se pueden pesquisar desbalances cromosómicos no detectables por otras metodologías. Nos permite determinar el origen del DNA de cromosomas marcadores, y detectar microdeleciones y microduplicaciones en regiones distribuidas en todo el DNA genómico en un solo ensayo. La Figura 14-1 muestra el cariotipo molecular (aCGH) de un paciente con microdeleción en el brazo largo cromosoma 3, cuyo cariotipo estándar no reveló alteraciones. Si se postula un síndrome específico de microdeleción, por ejemplo, síndrome de Williams o síndrome de deleción 22q11.2 se sugiere solicitar hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con sonda de la región crítica del cromosoma 7q en el primer caso y en el segundo caso la recomendación actual es el estudio con MLPA específico para detectar deleciones de la región 22q11.2, pero también se puede realizar FISH con sonda de la región crítica. La Figura 14-2 muestra deleción en brazo largo cromosoma 7, región 7q11.23 evidenciada mediante técnica de FISH.

Figura 14-2. Hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en cromosomas metafásicos de un paciente con síndrome de Williams. Se observan las señales de control D7S486, D7S522 (verde) en ambos cromosomas 7 y la señal crítica ELN (rojo) en 7q11.23 en solo uno de los cromosomas 7, es decir, hay deleción ish del(7)(q11.23q11.23)(LSIELN-). Gentileza del Laboratorio de Biología Molecular y Citogenética, Departamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.



Estudio molecular

Se utiliza generalmente para el estudio de enfermedades monogénicas, buscando alteraciones en genes específicos. Existen diferentes metodologías, y el método de análisis a elegir depende de múltiples factores, entre estos la sensibilidad de la técnica, la alteración a buscar, y el tamaño y estructura del gen a estudiar. Se debe indicar cuando exista sospecha de una enfermedad monogénica cuyo diagnóstico molecular esté disponible como en distrofia miotónica o rasopatías como el síndrome de Noonan-lentiginosis múltiple. Dado que muchas condiciones son heterogéneas genéticamente existe una nueva alternativa diagnóstica con la cual se secuencia un panel de genes asociados a determinada condición. Habrá ocasiones en las cuales ni la historia ni el examen físico orienten hacia una condición específica, para ello se dispone del *Whole Exome Sequencing* (secuenciación de todo el exoma). Este estudio identifica cambios en el DNA del paciente a lo largo de todos los exones, es decir, examina simultáneamente miles de genes en un solo ensayo. Se espera que con el tiempo estos exámenes moleculares más recientes tengan un costo más asequible a la población general. Se recomienda dejar extraído DNA del RN para eventual estudio molecular ulterior, si se avizora que el pronóstico es ominoso y no se ha llegado a establecer diagnóstico etiológico. La Figura 14-3 muestra electroferograma de paciente con miocardiopatía hipertrófica detectada en período RN y fenotipo Noonan-lentiginosis múltiple. Se demostró una variante patogénica en estado heterocigoto en el exón 13 del gen PTPN11.

Estudio de imágenes

El estudio radiológico es de mucha ayuda en la evaluación diagnóstica de pacientes con talla corta o desproporción de segmentos corporales y/o alteraciones esqueléticas, y permite

Figura 14-3. Electroferograma que muestra mutación *missense* (de sentido erróneo) con sustitución de una citosina por una guanina en la posición 1528, c.1528 C>G (p.Gln510Glu) en el exón 13 de gen PTPN11. Gentileza del Laboratorio de Biología Molecular y Citogenética, Departamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

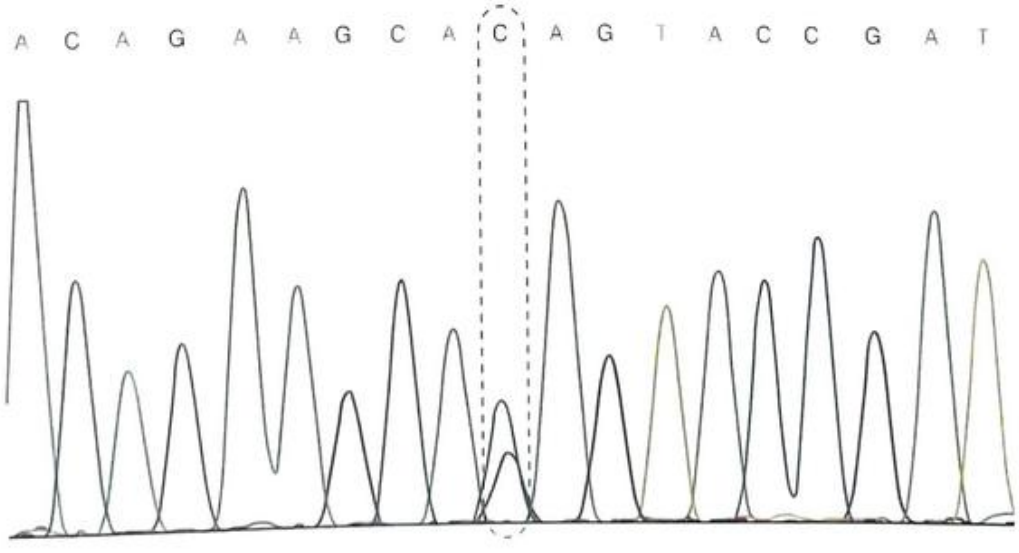
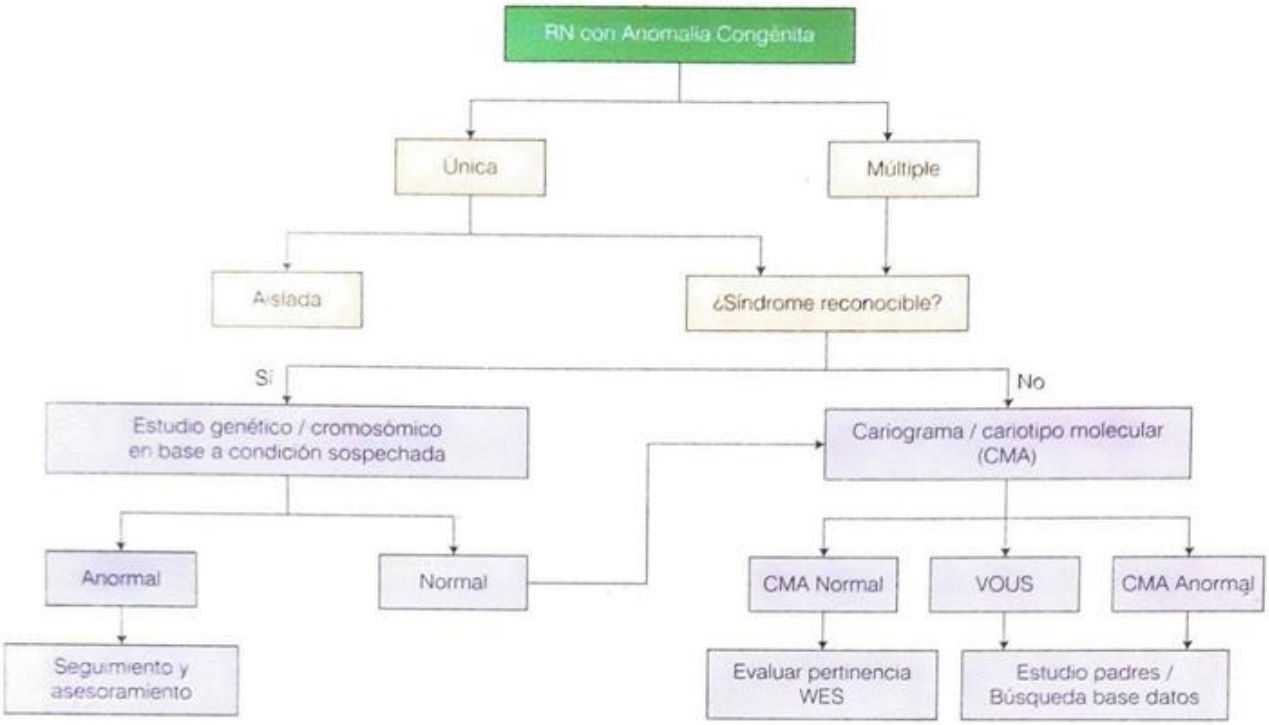


Figura 14-4. Algoritmo para enfrentamiento y estudio de RN con anomalías congénitas.



establecer diagnóstico específico en algunas displasias esqueléticas en el RN. En estos casos debe solicitarse un estudio radiológico completo con proyecciones adecuadas para un mayor rendimiento. Como se mencionó anteriormente es necesario realizar otro tipo de imágenes para la detección de otras anomalías.

Muchas veces se requiere evaluaciones de varios especialistas, especialmente en los casos más complejos o con sospecha de compromiso de otros sistemas tales como el sistema nervioso central.

Estudios bioquímicos

En caso de sospecha de error congénito del metabolismo es preciso realizar estudios metabólicos dirigidos según los elementos clínicos encontrados (Capítulo 15: *Errores congénitos del metabolismo de presentación aguda en el recién nacido*).

Estudio de anatomía patológica

En el caso de mortinatos o mortineonatos cuya etiología no está clara, la aproximación al diagnóstico es similar a lo ya expuesto. Debiera incluirse cariograma en piel, extracción de ADN para eventual estudio molecular ulterior, estudio de imágenes y fotografías clínicas con el debido consentimiento informado (CI). Se recomienda, además, el estudio con necropsia y si esto no fuere autorizado por los padres, biopsia de tejidos de interés.

Se propone un algoritmo (Figura 14-4) para enfrentamiento y estudio de RN con anomalías congénitas. La Tabla 14-7 muestra una selección de síndromes y asociaciones reconocibles en período de RN y el/los estudios de laboratorios confirmatorios.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El estudio clínico de un RN con AC requiere experiencia, prudencia y objetividad. Alcanzar un diagnóstico exacto necesita en ocasiones de varias evaluaciones y del procesamiento de la información recogida. Puede ser que solo baste la apariencia facial (gestáltica), siendo esto posible, por ejemplo, en el síndrome de Down, lo que involucra un patrón conocido basado en la experiencia clínica.

Lo más frecuente en el proceso diagnóstico es que ocurra en etapas. Algunos hallazgos cardinales se seleccionan de la historia clínica y del examen físico y diferentes diagnósticos diferenciales son considerados consultando textos o bases de datos, comparando con casos conocidos ya sea por la experiencia personal, consulta a pares o presentación en reuniones clínicas. Se prioriza la importancia de los hallazgos dependiendo de lo raro o infrecuentes que estos sean, y de la combinación de dos o más características en forma única, por ejemplo, craneosinostosis y manos en mitón en el síndrome de Apert. Por otro lado, se debe considerar que un mismo defecto morfológico, por ejemplo fisura labiopalatina, puede ocurrir de forma aislada o ser parte de un cuadro cromosómico (trisomía 13), monogénico (síndrome de van der Woude) o ser de origen teratogénico. Por lo tanto, las malformaciones no son específicas de un síndrome dismórfico particular y existe heterogeneidad etiológica.

Tabla 14-7. Selección de síndromes y asociaciones reconocibles en periodo de recién nacido

Síndromes	Rasgos clínicos cardinales	Tipo de herencia	Etiopatogenia	Examen genético
Síndrome Aneuploidías				
Trisomía 21/18/13	Ver Tabla 14-6	La mayoría de las veces esporádica. Excepciones en casos con alteraciones cromosómicas estructurales (heredadas dependiendo cariotipo probando y padres)	Presencia de material cromosómico extra de los cromosomas 21/18/13	Cariotipo
Síndrome de Turner	Talla corta, *pterigion*, linfedema, anomalía cardíaca, renal	Esporádica	Pérdida del 2do cromosoma sexual o variantes estructurales de unos de los cromosomas sexual	Cariotipo
Trisomía 8 mosaico	Frente prominente, paladar alto, pabellones displásicos y/de implantación baja, tronco largo y angosto, pliegues plantares profundos, con pliegue longitudinal entre 1er y 2do ortejo	Esporádica	Trisomía 8 generalmente mosaico	Cariotipo
Síndrome Pallister-Killian	RN GEG, dismorfias, anomalías congénitas	Esporádica	Trisomía 12p, generalmente mosaico	Cariotipo de fibroblastos en líquido amniótico o piel Cariotipo en sangre periférica
Síndromes Microdeleción				
Síndrome deleción 22q11.2	Nariz cilíndrica, boca chica, CC conotruncal, hipocalcemia	Usualmente esporádico 7% a 10% de un padre afectado	microdeleción 22q11.2	MLPA / FISH cromosoma 22 / aCGH
Síndrome Williams	Párpados bultuosos, labios gruesos,piel suave, estenosis supravalvular aórtica	Usualmente esporádico	Microdeleción 7q11.23	FISH cromosoma 7 /aCGH
Síndrome de Prader Willi	RN PEG, marcada hipotonía central, diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, labio superior fino, criptorquidia en varones, manos y pies pequeños	Usualmente esporádico	Alteración del patrón de metilación. Deleción o Disomía Uniparental materna (mUPD), alteración centro de impronta	Análisis de metilación- deleción de la región crítica asociada al síndrome. MS-MLPA/FISH 15
Síndromes metabólicos				
Smith- Lemli-Opitz	Microcefalia, ptosis palpebral, narinas antevertidas, polidactilia postaxial, sindactilia cutánea 2do y 3er ortejo, hipospadia y criptorquidia varones	AR	Variantes patogénicas gen DHCR7	Niveles de colesterol bajos Niveles de 7-dehicrocolesterol aumentados en plasma Estudio molecular gen DHCR7
Otros síndromes				
Noonan	Hipertelorismo, ptosis palpebral, pabellones rotados, cuello ancho, tórax ancho, estenosis pulmonar, criptorquidia	AD	Variantes patogénicas estado heterocigoto en alguno de los siguientes genes PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, BRAF, and MAP2K1	*Estudio molecular gen PTPN11 (50% casos) y/o paneles génicos para rasopatías
Costello	RNT GEG, facies tosca, piel frente redundante, antecedente arritmia, mal ascenso ponderal	AD	Variante patogénica en estado heterocigoto en HRAS	*Estudio molecular gen HRAS
Esclerosis Tuberosa 1	Rabdomioma cardíaco, manchas hipopigmentadas, angiofibromas displasia cortical	AD	Variante patogénica en estado heterocigoto en TSC1 o TSC2	*Estudio molecular genes TSC1 y TSC2
Van der Woude tipo 1	Foseta labio inferior, fisura labio-alveolar/ palatina	AD	Variante patogénica en estado heterocigoto gen IRF6 y GRHL-3	*Estudio molecular gen IRF6 y GRHL-3

Holt- Oram	Anomalía de extremidades superiores, por lo general asimétrico, pulgares (ausente, bífido, trifalángico), CIA, defectos de conducción	AD	Variante patogénica en estado heterocigoto gen TBX5	*Estudio molecular gen TBX5
Marfan	Talla larga, lonfilineos, enoftalmo, subluxación de cristalino, dilatación raíz aorta, aracnodactilia,	AD	FBN1	*Estudio molecular gen FBN1
Stickler	Facies plana, puente nasal bajo, nariz pequeña y antevertida, ojos prominentes, secuencia Pierre Robin	AD	COL2A1, COL11A1, COL11A2	*Estudio molecular gen COL2A1 (90% casos), otros genes según clínica y patrón de herencia y o paneles génicos
		AR	COL9A1, COL9A2, COL9A3	
Acondroplasia	Macrocefalia, acortamiento rizomélico, manos en tridente	AD	Variante patogénica en estado heterocigoto en gen FGFR-3	Estudio de las mutaciones G380R, G375C, en el gen FGFR-3
Osteogenesis imperfecta	Fracturas patológicas, incurvación de huesos largos, facies triangular huesos wormianos, escleras azules	AD	COL1A1, COL1A2, IFITM5	*Estudio molecular gen COL1A1 /COL1A2, otros genes según clínica y patrón de herencia o paneles génicos
		AR	CRTAP, LEPRE	
Distrofia miotónica congénita	Hipotonia, postura anormal de pies, debilidad facial y de extremidades	AD	Variante patogénica en en estado heterocigoto del DMPK	*Estudio molecular por determinación del número de repeticiones del triplete,CTG en la región 3´UTR del gen DMPK
CHARGE	Coloboma iris/ retinal, atresia coanas, pabellones auriculares dismórficos y asimétricos, anomalía de los canales semicirculares, CC, micropene	AD	Variante patogénica en estado heterocigoto gen CHD7	*Estudio molecular gen CHD7
VACTERL	Fístula TE, atresia anal con o sin fístula, anomalías vertebrales, CC, anomalías renales	Esporádico	Desconocida. Se observa más frecuentemente en hijos madres diabéticas	No hay disponible a la fecha
Oculo-Auriculo Vertebral	Microsomía hemifacial, dermoides epibulbares, microtia, papilomas preauriculares, hemivértebras, CC	La mayoría de los casos esporádicos	Desconocida, se ha postulado disrupción vascular o variantes de número de copias aCGH	No hay disponible a la fecha
Fetal Alcohólico	Microcefalia, blefarofimosis, *filtrum* largo liso, labio superior fino, CC		Teratogénica Interrogar dirigidamente por antecedente de ingesta exagerada de alcohol durante la gestación	no aplica

CC: Cardiopatías congénitas; AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.
*Estudio molecular de genes incluye secuenciación y/o deleciones/duplicaciones.

Distintas bases de datos computarizadas como *London Dysmorphology Data Base* (LDDB), *Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations* (POSSUM), o el catálogo en línea *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) sirven para buscar posibles síndromes usando las "pistas" diagnósticas. También un listado de síndromes asociados a distintas anomalías está disponible en el libro *Smith's recognizable patterns of human malformations* que va ya en su 13ª edición, siendo la última editada por Jones y colaboradores. También es muy útil revisar los reportes de la literatura y contrastarlos con los hallazgos encontrados, la comparación de la apariencia física con fotos publicadas es extremadamente útil.

En algunos casos, antes del diagnóstico final, es necesario ver nuevamente al paciente para monitorizar su evolución; a veces el nacimiento de otro familiar afectado puede dar luces del diagnóstico. Hay algunos síndromes en los cuales algunas manifestaciones clínicas van apareciendo a lo largo de la vida, ejemplo de ello es la neurofibromatosis. En esta afección las manchas café con leche que la sugieren pueden ir aumentando en el tiempo, apareciendo más tarde neurofibromas y otras manifestaciones asociadas.

Cabe mencionar que a veces en el período de RN no se llega a un diagnóstico de certeza, y muchas veces la evolución, seguimiento y acceso a nuevos exámenes de laboratorio, permiten establecer un diagnóstico etiológico. Es importante, por lo tanto, ser prudente y no dar un diagnóstico errado: aunque la ausencia de diagnóstico es una situación difícil para el médico y la familia, un diagnóstico equivocado suele ser aún peor, dadas las implicancias pronósticas y los riesgos de recurrencia.

Las intervenciones o tratamientos se realizan por un equipo multidisciplinario, e incluyen apoyo a la familia y muchas veces su estudio, control periódico de los pacientes, y la prevención y manejo de las complicaciones. Tener un diagnóstico de certeza permite conocer el curso natural de la enfermedad y otorgar asesoramiento genético adecuado, relacionado tanto al pronóstico como al riesgo de recurrencia de la enfermedad diagnosticada, y evaluar en conjunto con el o los afectados sus opciones reproductivas. Es de suma importancia recordar que en la mayoría de los casos el tratamiento es ofrecido directamente para la discapacidad física o intelectual y puede realizarse en ausencia de un diagnóstico etiológico.

BIBLIOGRAFÍA

Aase JM. Diagnostic dysmorphology. 1ª ed. New York: Springer Verlag INC, 1990.

Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE *et al.* Elements of morphology: standard terminology for the head and face. Am J Med Genet A 2009;149A(1):6-28.

Ankala A, Hegde MR. Gamut of genetic testing for neonatal care. Clin Perinatol 2015; 42(2):217-26.

Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB *et al.* Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2008; 17(5):424-33.

Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. New York: John Wiley & Sons, 2001.

Cohen MM Jr. Child with multiple birth defects. New York: Oxford University Press, 1997.

Cohen MM Jr, Hennekam RCM. Syndromes of the head and neck. 4ª ed. New York: Oxford University Press, 2001.

Gorlin RJ, De Vries BBA, White SM *et al.* Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: A checklist. J Med Gen 2001; 38:145-50.

Hall J. Handbook of normal physical measurements. New York: Oxford University Press, 1990.

Hall J. The state of art of dysmorphology. Am J Dis Child 1993; 147:184-89.

Hubner ME, Ramírez R, Nazer J. Malformaciones congénitas. 2ª ed. Santiago, Chile: Universitaria, 2017.

Hunter A. Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. CMAJ 2002; 167(4):367-72.

Jackson L. Cytogenetics and molecular cytogenetics. Clin Obstet Gynecol 2002; 45: 622-39.

Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Smith's recognizable patterns of human malformation. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2013.

Kalter H. Teratology in the 20th century: Environ- mental causes of congenital malformations in humans and how they were established. Neurotoxicol Teratol 2003; 25:131-282.

Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention. N Engl J Med 1983; 308:424-31.

Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4.412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. J Pediatr 1964; 64:357-71.

Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. Rev Chil Pediat 2011; 82(2): 105-12.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard H. Thompson & Thompson genetics in medicine. 8th ed. Elsevier Inc, 2016.

Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. CMAJ 2002; 167(3):265-73.

Puri RD, Verma IC. Dysmorphology diagnosis. Indian J Pediatr 2004; 71(6):535-39.

Reardon W, Donnai D. Dysmorphology demystified. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92:F225-F229.

Slavotinek A, Ali M. Recognizable syndromes in the newborn period. Clin Perinatol 2015 Jun; 42(2):263-80.

Stevenson RE, Hall JG. Etiology and pathogenesis en human malformations and related anomalies. 3rd ed. Oxford University Press, 2015.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 7th ed. Elsevier, 2007.

Winter RB, Donnai D. Congenital malformation syndromes. London: Chapman & Hall Medical, 1995.

Williams JF, Smith VC, Committee on Substance Abuse. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Pediatrics 2015; 136(5):e1395-406.

Bases de datos

Human Cytogenetics Database 3.5 (Oxford Medical Databases) by Shinzel, A. Oxford University Press, 1994.

London Dysmorphology Database 3.0, London Neurogenetics Database 3.0 and Dysmorphology Photo Library. (CD-ROM). By Winter RM and Baraitser M; 2002.

Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations (POSSUM). Version 5.2. Melbourne (Australia): Murdoch Institute; 2000.

Direcciones de Internet

Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas ECLAMC: www.eclamcnet.net

GeneTests: www.genetests.org

Human Genome Project Information: www.ornl.gov/hgmis/home.html

Ministerio de Salud: www.minsal.cl

National Organization for Rare Diseases (NORD): www.rarediseases.org

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): www3.ncbi.nlm.gov/Omim

Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos www.orpha.net

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE PRESENTACIÓN AGUDA EN EL RECIÉN NACIDO

15

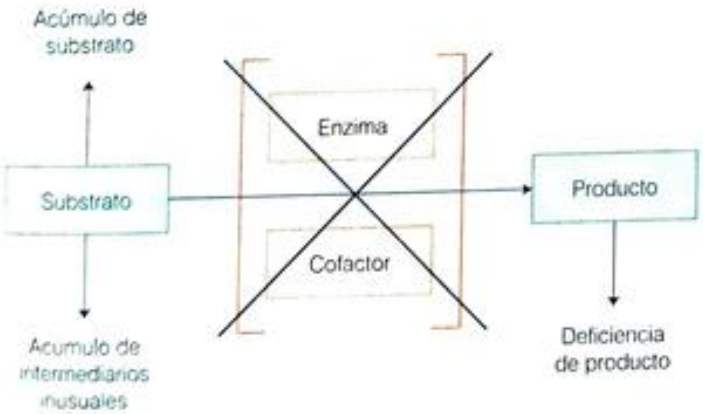
G. Durán S.

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son desórdenes bioquímicos, genéticamente determinados. La deficiencia funcional de una enzima, un cofactor o un transportador específico provoca el bloqueo total o parcial en una vía metabólica, alterando el metabolismo y produciendo un estado de enfermedad.

Los ECM, si bien individualmente son poco frecuente, tienen en conjunto una incidencia estimada cercana a 1/1.500 RN vivos. Actualmente existen más de 700 defectos conocidos, número que se incrementa frecuentemente. La presentación clínica abarca todas las áreas de la medicina y todas las etapas de la vida, especialmente el período neonatal. Muchos de estos defectos debutan en los primeros días de vida con episodios de descompensación metabólica aguda. La mayoría se hereda de forma autosómico recesiva, pero también existen defectos de herencia recesiva ligada al X, herencia mitocondrial y autosómico dominante.

El bloqueo de un paso en una vía metabólica produce acúmulo de sustancias anteriores al bloqueo y deficiencia de las moléculas posteriores a este, sumándose en algunos casos la activación de vías alternativas con producción de metabolitos inusuales, que normalmente no se encuentran en el organismo (ejemplo: ácidos orgánicos, cetoácidos, fenilcetonas, etcétera) (Figura 15-1).

Figura 15-1. Patogénesis EM al bloquearse vía metabólica.



Las manifestaciones clínicas son secundarias al efecto de los metabolitos acumulados (ejemplo: amonio, fenilalanina), a la deficiencia del producto inmediatamente posterior o a distancia (ejemplo: energía, glucosa, arginina), al bloqueo secundario de otras vías metabólicas (ejemplo: bloqueo ciclo urea por ácidos orgánicos) o a la combinación de todos ellos. La presentación clínica y el curso, dependen de la vía metabólica afectada; es así como defectos de macromoléculas (ejemplo: MPS), ubicados al interior de organelos como lisosomas, tendrán un curso clínico completamente diferente a defectos que afectan vías catabólicas de moléculas pequeñas (ejemplo: aminoácidos). La severidad de la deficiencia condiciona el momento de la presentación clínica, por esta razón las manifestaciones neonatales son las más graves y significan siempre una urgencia, especialmente en los defectos de moléculas pequeñas.

Los síntomas y signos en período neonatal son inespecíficos, por lo que la sospecha debe estar siempre presente de manera de interpretar adecuadamente una batería básica de determinaciones de laboratorio, recolectar y guardar muestras que más tarde nos entreguen información y tomar las medidas terapéuticas generales que permitan estabilizar al paciente y prevenir el daño neurológico o la muerte.

En este capítulo intentaremos entregar elementos que ayuden en la sospecha precoz, diagnóstico inicial y tratamiento de los defectos que se presentan de forma aguda en el período neonatal.

¿Cuándo sospechar un ECM?

El espectro de manifestaciones clínicas de un RN es restringido e inespecífico, por lo que siempre se debe incluir la sospecha de un ECM en los diagnósticos diferenciales de un neonato enfermo, especialmente en aquellos que después de un período asintomático, presentan brusco deterioro clínico (ejemplo: encefalopatía aguda, inexplicable colapso cardiorrespiratorio, hipoglicemia, hiperamonemia, acidosis metabólica y/o acidosis láctica, falla hepática aguda y/o colestasia, hipotonía axial con hipertonía distal, convulsiones, olor peculiar).

HISTORIA

Generalmente no se obtiene información relevante, pero el antecedente de muertes neonatales o infantiles sin causa clara, la historia de cuadros similares en la familia, la ausencia de causas que expliquen los síntomas o la consanguinidad de los padres podría ayudar a la sospecha. Es importante tener en cuenta los cambios en la alimentación, ya sea un aumento en la carga proteica, introducción de fructosa o aumento del período de ayuno. Entre los antecedentes maternos se debe tener en cuenta el retardo mental materno, que debe hacer pensar en fenilquetonuria materna (efecto teratogénico de la fenilalanina). Un embarazo que cursa con hígado graso, colestasia severa o hiperémesis severa podría orientar a un defecto metabólico en el RN (ejemplo: defectos de oxidación de grasas, acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, etcétera).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas son inespecíficos, generalmente después de un período variable libre de síntomas, se inicia succión débil, seguida de hipotonía, vómito, deshidratación, distrés respiratorio, letargia, apneas y convulsiones. La presencia de episodios de hipertonía generalizada llegando a opistótono, en un RN hipotónico hace sospechar la presentación neonatal de la enfermedad de la orina olor a jarabe de arce.

Presentación neurológica

En algunos casos existe un período libre de síntomas, seguido de compromiso progresivo hasta el coma, asociado a alteraciones severas de laboratorio. Esta presentación es característica de defectos de moléculas pequeñas, que generan un fenotipo de intoxicación, entre ellos las acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea o enfermedad de la orina olor a jarabe de arce.

En otros casos lo central son las convulsiones, a veces de inicio prenatal, apneas y deterioro neurológico, presentación que orienta a defectos como hiperglicinemia no cetósica, defecto de sulfito oxidasa, acidosis lácticas congénitas, convulsión asociada a deficiencia de piridoxina, defecto de folatos cerebral, defecto Glut 1. El estudio de LCR es muy importante en este grupo de defectos y diagnóstico en algunos casos, como el nivel elevado de glicina con relación LCR/sangre >0,08 en hiperglicinemia no cetósica, y la asociación de láctico bajo (<1,3 mmol/L) e hipoglucorraquia (<40 mg/dL) con relación LCR/sangre < 0,4 en defecto Glut 1.

La hipotonía severa asociada a dismorfias o anomalías congénitas debe hacer pensar más bien en un defecto peroxisomal. En algunos casos el compromiso neurológico es severo desde el nacimiento, sin período libre de síntomas.

Hiperamonemia

Niveles elevados de amonio (tres veces el valor de referencia) obliga a estudiar un defecto congénito del ciclo de la urea o un bloqueo secundario de este por efecto de metabolitos acumulados, como es el caso de las acidurias orgánicas. En todo RN con brusco compromiso de conciencia o deterioro clínico se debe incluir la medición de amonio en sangre. Valores de amonemia <100 µmol/L (µmol/L = µg/dL x 0,59), son normales en RN; valores >200 µmol/L deben alertar al neonatólogo, motivar el estudio e iniciar medidas de prevención de secuelas. Los defectos primarios del ciclo de la urea generalmente se presentan con niveles de amonio >1.000 µmol/L, rápidamente progresivos, habitualmente asociado a alcalosis respiratoria.

Acidosis metabólica

El acúmulo de metabolitos previos al bloqueo enzimático (cetonas, cetoácidos, ácido láctico, ácidos orgánicos, etc.) es responsable de la acidosis metabólica con que se presentan algunos defectos metabólicos. La presencia de anión gap elevado (>16) es característica, lo que sumado a cetosis (siempre patológica en RN) e hiperamonemia hace sospechar un error innato del metabolismo, especialmente acidurias orgánicas.

Hipoglicemia

La hipoglicemia es una de las manifestaciones más frecuentes en el período neonatal y en la mayoría de los casos no se debe a un ECM. Debe sospecharse un defecto metabólico en las hipoglicemias de evolución prolongada, gravemente sintomáticas o en las acompañadas de acidosis, hiperlactacidemia o hiato aniónico importante. La ausencia de cetonas en hipoglicemia puede deberse a inmadurez hepática, a hiperinsulinismo o con menor frecuencia a defectos de oxidación de ácidos grasos o glicogenosis tipo Ia. La cetosis marcada, en cambio, es indicadora de acidurias orgánicas o enfermedad de la orina olor a jarabe de arce. La asociación con hiperlactacidemia, que se normaliza con aporte de glucosa y sin otras alteraciones entrega un elemento más para la sospecha de glicogenosis hepática, especialmente tipo I.

Presentación hepática

La hiperbilirrubinemia indirecta persistente puede indicar un defecto como galactosemia o tirosinemia, especialmente si está asociada a hipoglicemia o alteración de parámetros de función hepática. Estos defectos debutan en la segunda o tercera semana de vida, muchas veces gatillados por infecciones intercurrentes que desvían la atención hacia diagnósticos más comunes. El compromiso agudo de la función hepática puede presentarse también en defectos del ciclo de la urea y defectos del transporte u oxidación de los ácidos grasos; la asociación con acidosis láctica severa y persistente orienta a un síndrome de depleción mitocondrial.

Un fenotipo compatible con hepatitis colestásica, puede verse en defectos de la síntesis de ácidos biliares, la cual destaca en valores bajos o normales de GGT.

Otras manifestaciones asociadas

Miocardiopatía: en algunos casos el debut clínico está centrado en una miocardiopatía, o agregarse a las manifestaciones anteriores o a un cuadro de miopatía, que puede estar asociada a un defecto mitocondrial, lisosomal o de oxidación de grasas, entre otros.

Dismorfias y/o malformaciones: entre los defectos que se presentan agudamente en período neonatal no suele haber dismorfias ni malformaciones congénitas, sin embargo defectos grave de la oxidación de grasas como la aciduria glutárica tipo II, defectos de la biogénesis peroxisomal (espectro Zellweger), defectos de la síntesis de colesterol (Smith Lemly Opitz), se presentan con cuadros malformativos específicos en asociación con manifestaciones agudas de riesgo vital.

Hidrops fetal: alrededor del 1% al 2% de los hidrops fetales no inmunológicos son producidos por defectos lisosomales congénitos como enfermedad de Gaucher, Niemann Pick, MPS, enfermedad por depósito de ácido siálico libre, sialidosis, Wolman, entre otras.

Olores inusuales: la detección de olores peculiares en un RN debe poner en alerta de un ECM, como ejemplo olor a miel de palma o azúcar quemada, apuntan a enfermedad de la orina olor a jarabe de arce.

LABORATORIO

Frente a la sospecha de un ECM, las siguientes determinaciones de laboratorio pueden identificar a un RN en riesgo (Tabla 15-1).

Tabla 15-1. Laboratorio básico para EMC

Sangre	Orina
Glucosa Cetonas Gases y electrólitos (anión gap) Amonio Ácido láctico Pruebas hepáticas Hemograma Recuento de plaquetas	Cetonas
	LCR
	Glucosa Ácido láctico

Estos exámenes no permiten confirmar un defecto, sin embargo, la pesquisa de hipoglicemia, hiperamonemia, acidosis metabólica con anión gap aumentado y/o cetosis deben poner en alerta, para en un segundo tiempo realizar el estudio específico orientado por el especialista. Por esto es altamente recomendable guardar muestras de plasma (2 cm^3) y/o suero (2 cm^3), una o dos alícuotas de orina (10 a 15 mL cada una) y eventualmente LCR, todas congeladas a -20 °C. Además reservar sangre embebida en papel filtro, que debe guardarse refrigerada (4 °C) y seca.

DETERMINACIONES ESPECÍFICAS

Una vez que se ha sospechado un ECM, se debe proceder a su confirmación a través de determinaciones bioquímicas, enzimáticas y/o moleculares. Para estos efectos se utilizarán las muestras recolectadas y conservadas del momento crítico. Las muestras recolectadas después de compensar al paciente pueden dar falsos negativos y retardar el diagnóstico. En el caso de un RN críticamente enfermo o *premortem*, se debe, además, considerar la toma de biopsias de tejidos para cultivo y/o estudio anatomopatológico y sangre en tubo con EDTA para extracción de DNA, según sea el caso.

Aminoácidos

El análisis de aminoácidos en sangre se debe realizar en todo RN con sospecha de ECM de presentación aguda. En algunos casos el patrón de aminoácidos permite hacer el diagnóstico como es el caso de algunos defectos del ciclo de la urea (ejemplo: citrulina elevada, arginina baja) y la enfermedad de la orina olor a jarabe de arce (leucina, isoleucina y valina elevadas). En otras oportunidades es de apoyo diagnóstico como en las acidurias orgánicas, en las cuales se observa una hiperglicinemia marcada. En este último caso y si la clínica así lo indiça se debe realizar el análisis de aminoácidos en LCR, lo que permite confirmar una hiperglicinemia no cetósica al encontrar una relación glicina en LCR/glicina en plasma > 0,06.

Carnitina plasmática

La carnitina tiene un rol principal en el metabolismo energético, permitiendo la entrada de ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria para ser oxidados. También se conjuga (esterifica) con metabolitos anormalmente acumulados al interior de la mitocondria, permitiendo así su eliminación a través de la orina. Normalmente entre el 60% y el 80% de la carnitina se encuentra libre y solo un pequeño porcentaje está esterificada. Niveles bajos de carnitina libre asociados o no a niveles bajos de carnitina total son altamente sugerentes de un ECM, especialmente cuando la relación carnitina esterificada/carnitina libre es > de 1. Niveles extremadamente bajos de carnitina total con relación normal son indicadores de una deficiencia primaria de carnitina.

Acilcarnitinas

A través de técnicas más recientes (espectrometría de masa en *tándem*) se puede identificar a qué tipo de metabolito está unida la carnitina, permitiendo así identificar diferentes patrones, a veces diagnósticos, como es el caso del MCAD (defecto de oxidación de ácidos grasos de cadena media). En otros casos la pesquisa de un valor elevado de una o más acilcarnitinas orienta a un grupo de defectos, por ejemplo, un nivel elevado de propionilcarnitina se encuentra en acidemia propiónica, acidemia metilmalónica, defectos de cobalamina, defecto múltiple de carboxilasas. Los metabolitos esterificados con glicina se pueden detectar también a través de la determinación de acilglicinas en orina.

Ácidos orgánicos

Los ácidos orgánicos son un amplio grupo de compuestos derivados de las vías catabólicas de aminoácidos, grasas e hidratos de carbono. El anormal acúmulo de estos compuestos es indicativo de un bloqueo enzimático y, en algunos casos,

diagnóstico. Por ejemplo, la detección de ácidos propiónico, metilcítrico y 3-OH-propiónico es característica de la acidemia propiónica. El análisis de ácidos orgánicos se realiza habitualmente en orina, que debe ser conservada congelada a -20 °C. Los diferentes perfiles de excreción permiten la sospecha o confirmación de un defecto metabólico.

Determinaciones enzimáticas

Dirigidas a la confirmación de un defecto identificado con los exámenes anteriores. Actualmente, en la mayoría de los casos se opta por el estudio molecular.

Diagnóstico molecular

Actualmente es el estudio de elección para la mayoría de los defectos, ya sea en un cuadro clásico dirigido al estudio específico de un gen o al estudio de un panel asociado a un fenotipo producido por dos o más genes diferentes. No solo para la confirmación diagnóstica, sino para un adecuado consejo genético y búsqueda de familiares en riesgo.

TRATAMIENTO INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE UN ECM

Ante la sospecha de un ECM de presentación aguda, tipo intoxicación en un RN, es imperativo iniciar algunas conductas terapéuticas inmediatamente, de manera de lograr la compensación metabólica, evitando las secuelas neurológicas y eventualmente la muerte.

Este manejo debe iniciarse en el lugar de origen y continuarse en una unidad de cuidado crítico neonatal, en paralelo con el manejo de eventual patología intercurrente.

Eliminar el tóxico exógeno

La primera medida es la suspensión de la dieta, que está dirigida a eliminar cualquier potencial tóxico, ya sea proteínas, grasas o azúcares. Estos aportes se deben reiniciar lo antes posible, la reintroducción de proteínas no se debe postergar idealmente más allá de las 24 a 48 horas de ayuno.

Eliminar el tóxico endógeno

Frenar catabolismo con infusión intravenosa continua de glucosa con carga de 8 a 10 mg/kg/min. Si es necesario se debe utilizar insulina para mantener normoglicemia. Si hay hipoglicemia aislada, esta debe tratarse previamente con un bolo de glucosa, y evaluar la respuesta y necesidad de continuar con manejo intensivo.

Corregir acidosis

Administrar bicarbonato necesario para la corrección parcial de pH < 7,2 o bicarbonato plasmático < 14 mEq/L. La acidosis se corregirá también con las medidas anteriores.

Corregir alteraciones hidroelectrolíticas

Con frecuencia hay deshidratación secundaria a falta de ingesta, pérdidas respiratorias y diuresis osmótica producida por la excreción de metabolitos acumulados. Es recomendable aportar el 150% de los requerimientos y corregir las alteraciones electrolíticas. Si es necesario hay que forzar diuresis de manera de asegurar la excreción urinaria de tóxicos. Especial atención con natremia, que se observa persistentemente baja en enfermedad de la orina olor a jarabe de arce descompensada, siendo una de las causas de secuelas en estos pacientes, se debe aportar Na para mantener Na plasmático de 140 mmol.

Aporte de cofactores

Dado que habitualmente hay un defecto enzimático como base es recomendable el uso de cofactores que ayuden a estimular la actividad enzimática residual. En algunos casos la administración de ellos corresponde al tratamiento específico, por ejemplo la vitamina B_{12} (hidroxicobalamina) en la acidemia metilmalónica por defecto de cobalamina (1 mg/día), biotina en el defecto de biotinidasa (5 a 10 mg/día). Asimismo en el manejo de convulsiones neonatales, especialmente no respondedoras a antiepilépticos, es recomendable prueba de piridoxina con 100 mg intravenosa o 30 mg/kg/día vía oral, piridoxal-5-fosfato (50 a 100 mg/kg/día) y ácido folínico 3 a 5 mg/kg/día, secuencialmente según evolución.

Las intervenciones descritas hasta aquí pueden implementarse en cualquier centro de atención y no deben postergarse en espera de un traslado a un centro de mayor complejidad. Las alteraciones de laboratorio, especialmente la amonemia, debe evaluarse cada 3 horas y decidir conducta según tendencia.

Aporte de productos deficientes

La administración de L-arginina en los defectos del ciclo de la urea es esencial, por lo que debe aportarse en todo paciente con hiperamonemia en dosis de 200 a 400 mg/kg/día por vía intravenosa, iniciada con un bolo de 200 mg en 90 minutos.

Soporte mitocondrial

El acúmulo de metabolitos intramitocondriales bloquea su funcionamiento y agrava la intoxicación. El aporte de L-carnitina parenteral es fundamental para esterificar estas moléculas, permitiendo su salida de la mitocondria, facilitando su eliminación vía urinaria y restaurando la función mitocondrial. Esto se logra con infusión continua de 100 a 200 mg/kg/día, iniciada con bolo de 100 mg/kg en 90 minutos.

Medidas de detoxificación

Cuando la hiperamonemia es moderada (< 250 µmol/L), se puede iniciar las medidas descritas anteriormente y monitorizar. Si la amonemia aumenta o no se modifica, se puede utilizar "limpiadores" de amonio como benzoato de Na, que se conjuga con glicina, eliminándose como hipuratos en orina (250 mg/kg/día iv, bolo inicial de 250 mg/kg en 90 min) o fenilbutirato que se conjuga con glutamina (250 mg/kg/día iv, bolo inicial de 250 mg/kg en 90 min). Ambos pueden ser usados en combinación o por separado, fenilbutirato debe usarse con precaución en el RN, postergándolos hasta haber descartado una aciduria orgánica.

Recientemente se dispone de otra molécula, N-Carbamilglutamato, que ha demostrado ser segura y efectiva en el manejo de hiperamonemia primaria o secundaria, pero que tiene la limitante de ser de uso oral, iniciar bolo de 100 mg/kg vía SNG y continuar con 100 mg/kg/día fraccionado cada 6 horas.

En paciente severamente comprometido con amonios > 500 µmol/L o incremento rápidamente progresivo, cetoacidosis severa o hiperlactacidemia grave está indicada la hemofiltración como método de elección, si esta no es posible se debe realizar peritoneodiálisis, aun cuando esta no tiene la misma efectividad en remover el amonio.

El tratamiento intensivo debe mantenerse hasta la compensación metabólica, generalmente no antes de 2 a 3 días.

Es recomendable consultar un especialista en ECM, que apoye en el manejo intensivo, que instale el manejo de continuidad una vez superada la emergencia y el tratamiento específico una vez identificado el defecto.

BIBLIOGRAFÍA

Chakrapani A *et al*. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F205-F210.

Couce ML *et al*. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. An Pediatr (Barc) 2009; 70(2):183-88.

El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. Clin Perinatol 2015; 42:413-39.

eMedicine 2015. http://author.emedicine.com/ped/contents.htm

Ficicioglu C. Bearden D. Isolated neonatal seizures: When to suspect inborn errors of metabolism. Pediatr Neurol 2011; 45:283-91.

Häberle J *et al*. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. OJRD 2012; 7:32.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD y National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2015.

World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

Scriver CR, Sly WS, Childs B *et al*. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. McGraw-Hill, 2000.

TRASTORNOS ENDOCRINOS DEL RECIÉN NACIDO

16

A. Martínez A. • F. Grob L.

DESÓRDENES EN EL DESARROLLO SEXUAL

El nacimiento de un recién nacido (RN) con desórdenes del desarrollo sexual (DDS) constituye una emergencia médica por el riesgo vital y por las implicancias familiares, sociales y legales que pueden ocurrir. Tiene una frecuencia que varía entre 1/300 a 5.000 RN vivos. Una de las causas más frecuentes de DDS es la hiperplasia suprarrenal congénita clásica (HSC-C), con una frecuencia estimada de 1/16.000 a 20.000 RN vivos. Los paciente con DDS tienen una amplia gama de apariencias fenotípicas, que van desde la simple hipertrofia de clítoris hasta genitales de aspecto masculino (sin gónadas palpables) o genitales de aspecto femenino (con hernias inguinales bilaterales).

Se debe considerar el diagnóstico de alteración en la diferenciación sexual frente a los siguientes hallazgos clínicos, como ejemplos:

- Hipospadia con criptorquidia uni o bilateral.
- Criptorquidia bilateral asociada o no con micropene (< de 2,5 cm de largo o diámetro < de 0,5 cm).
- Hernia inguinal bilateral en RN con fenotipo femenino.
- Hipertrofia de clítoris (clítoris > de 1 cm de largo), especialmente asociada con fusión posterior de labios mayores (relación ano-horquilla/ano-base del clítoris mayor de 0,5).

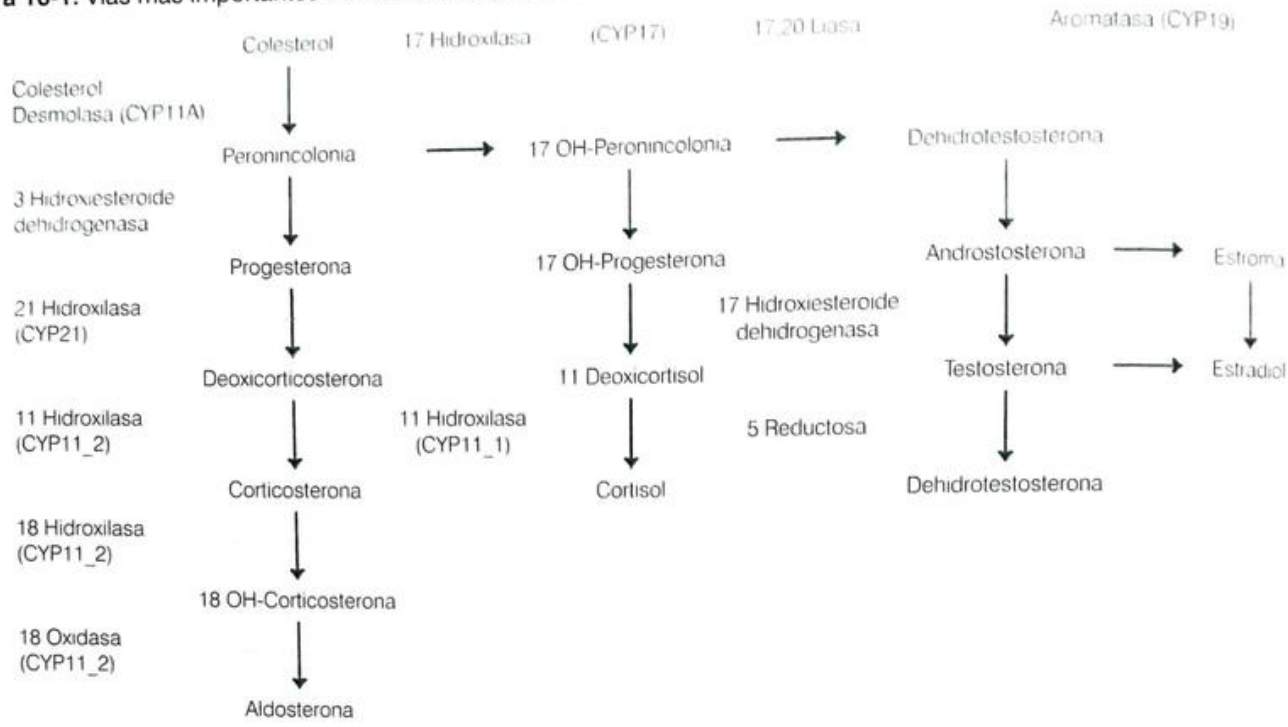
Clasificación de los DDS

Un consenso de expertos de las sociedades americana y europea de Endocrinología Pediátrica reunidos en Chicago el 2005, propuso la siguiente clasificación de los DDS con base en el cariotipo y otros exámenes, que los divide en 3 grupos: 1) sujetos con alteraciones estructurales o numéricas de los cromosomas sexuales; 2) sujetos 46,XX con DDS: desórdenes del desarrollo de los ovarios, exceso en la producción de andrógenos (fetal, materno, placentario o exógeno) y otros; y 3) sujetos 46,XY con DDS: desórdenes del desarrollo de los testículos, desorden en la síntesis o acción de los andrógenos y otros.

La disgenesia gonadal corresponde a un grupo de condiciones en las cuales la gónada no logra una determinación a ovario o a testículo. Por ejemplo, en sujetos 46,XY con DDS por disgenesia gonadal existirá compromiso de las células de Leydig, con grado variable en la producción de testosterona que origina la subvirilización; y de las células de Sertoli, con grado variable en la producción de hormona anti-müllereana (AMH) y, por ende, persistencia de restos müllereanos (útero, trompas, tercio proximal de la vagina). Ovotestes se caracteriza por la presencia de tejido testicular y ovárico en una gónada o en gónadas separadas. El cariotipo más frecuente es 46,XX o bien 46,XY/46,XX (quimerismo, habitualmente tienen estroma ovárico o testicular separados) y más excepcionalmente 46,XY. La apariencia de los genitales externos varía desde moderada a completa virilización, dependiendo de la capacidad de las gónadas de sintetizar testosterona. La confirmación diagnóstica es con el cariotipo y/o FISH asociado a los hallazgos en la laparotomía y biopsia gonadal.

La alteración en la síntesis de testosterona por defectos enzimáticos es poco frecuente, pero también pueden comprometer la síntesis de cortisol y aldosterona, existiendo el riesgo de insuficiencia suprarrenal y pérdida de sal (Figura 16-1 y Tabla 16-1). En general, se heredan en forma autosómica recesiva. En estos casos, la producción de AMH es normal, por lo tanto, la regresión de los conductos de Müller es completa. El diagnóstico se confirma por concentraciones bajas de testosterona en la prueba de estímulo con beta-gonadotrofina coriónica humana (β-hCG) y con la prueba de estímulo con hormona adrenocorticotrofica (ACTH); en que se determinan los sustratos hormonales en la síntesis de testosterona (T) y luego se evalúa dónde está el defecto enzimático. Déficit de 5-alpha-reductasa, de herencia autosómica recesiva, produce disminución de la dihidrotestosterona (DHT) y los genitales externos no se virilizan, tienen falo pequeño, hipospadia severa, seno urogenital presente y saco vaginal ciego. Los testículos pueden estar intrabdominales, inguinales o en los pliegues labioescrotales, las estructuras de Wolf están bien desarrolladas (porque dependen de la acción de la testosterona) y las de Müller ausentes. El diagnóstico se confirma por aumento de la relación T/DHT basal y/o estimulada con HCG; el estudio genético es necesario, considerando que su diagnóstico clínico y bioquímico es difícil.

Figura 16-1. Vías más importantes de la esteroidogénesis.



Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

La HSC es uno de los trastornos autosómicos recesivos más frecuentes en el ser humano, que afecta la síntesis de las enzimas que participan en la esteroidogénesis suprarrenal (Figura 16-1). El fenotipo varía de acuerdo a la enzima comprometida y a la severidad del déficit. De todas las formas de HSC, el déficit de 21-α-hidroxilasa representa el 90% al 95% de ellas. Se produce por una mutación en el gen CYP21A2, que participa en la biosíntesis del cortisol y de aldosterona. La disminución de la síntesis de cortisol produce un alza subsecuente de ACTH que estimula el crecimiento de la glándula con formación y acumulación de todos los esteroides por sobre el sitio del bloqueo enzimático, aumentando el sustrato para la producción de andrógenos suprarrenales y de testosterona, que son los responsables de la virilización. Según la severidad de la deficiencia, existe una forma clásica (forma perdedora de sal y virilizante) y una forma no clásica (de manifestación más tardía). La variedad perdedora de sal se origina si hay una ausencia casi absoluta de las enzimas y representa el 75% de los déficits de 21-hidroxilasa.

En el RN la manifestación más importante es la virilización evidente en el sexo femenino, en quienes el exceso de andrógenos in utero inducirá hipertrofia de clítoris, fusión de los pliegues labioescrotales, formación de un seno urogenital y uretra fálica, no afectando el desarrollo del útero, trompas ni tercio superior de vagina. En el RN de sexo masculino, no existen alteraciones genitales. Además de la virilización, el compromiso de mineralocorticoides (por falta de aldosterona) produce pérdida de sal e insuficiencia suprarrenal primaria, que se manifiesta por falla de medro, vomitador cíclico, hiponatremia, hiperkalemia, acidosis metabólica, hipoglicemia y colapso vascular. Habitualmente, el debut es después de la primera semana de vida (entre los 14 a 21 días aproximadamente), excepto en los prematuros en quienes se puede manifestar antes. En la forma de HSC virilizante simple el déficit enzimático es severo, pero conserva un mínimo de actividad enzimática (aprox. 2%) que permite la síntesis de aldosterona necesaria para no caer en hiponatremia, pero con un aumento compensatorio de la actividad renina plasmática (ARP). El diagnóstico de HSC por deficiencia de 21-α-hidroxilasa se confirma por la elevación plasmática de la 17-OH-progesterona, obtenida después de las 48 h de vida en los RN de término y al quinto día de vida en los niños prematuros, puesto que antes se encuentra elevada en niños normales. Esta determinación debe ser realizada mediante espectrometría de masa en tándem. Otras técnicas pueden sobrestimar sus concentraciones, especialmente el primer año de vida. El examen más sensible de déficit de mineralocorticoides es el aumento de la ARP, la que incluso se eleva antes de detectarse las alteraciones hidroelectrolíticas.

Aproximación clínica en paciente con DDS

El manejo debe ser en un centro terciario, por un equipo multidisciplinario liderado por una sola persona (en general, el neonatólogo) y que incluya endocrinólogo, urólogo, radiólogo pediátrico, genetista, psicólogo clínico y Comité de Ética. A pesar de que exista presión para una asignación de género, esta no debe ser apresurada y sin todos los elementos necesarios para tomar la mejor decisión. Nunca se debe adelantar un posible diagnóstico basado en la apariencia de los genitales externos o por resultados parciales del estudio de laboratorio. Se sugiere que el Comité de Ética tenga una participación en

Tabla 16-1. Clasificación de Chicago para los desórdenes del desarrollo sexual (DDS)

Alteración de los cromosomas sexuales	46, XX DDS	46, XY DDS
A. 47, XXY (Síndrome de Klinefelter)	A. Desórdenes del desarrollo de los ovarios 1. Disgenesia gonadal 2. Ovotestes DDS 3. DDS testicular (SRY+; dup. SOX9, RSP01)	A. Desórdenes del desarrollo de los testículos 1. Disgenesia gonadal 2. Ovotestes DDS 3. Regresión testicular
B. 45, X (Síndrome de Turner)	B. Aumento en la producción de andrógenos 1. Fetal a. HSD3B2 b. CYP21A c. P450 oxidorreductasa (POR) d. CYP11B1 e. Síndrome de resistencia a glucocorticoides	B. Desórdenes en la síntesis o acción de los andrógenos 1. Desorden de la síntesis de andrógenos a. Receptor de LH b. Síndrome de Smith Lemi Opitz c. STAR d. CYP11A1 c. HSD3B2 d. 17-alpha hidroxilasa /17,20 liasa (CYP17) e. POR f. 17-beta OH esteroide dehidrogenasa g. 5-alpha reductasa tipo 2
C. 45, X/ 46, XY (Disginesia gonadal mixta)	2. Feto placentaria a. Deficiencia de la aromatasa (CYP19) b. Deficiencia de la POR	C. Desórdenes en la acción de los andrógenos 1. Insensibilidad a andrógenos (completa o parcial) 2. Drogas / Fármacos / Disrruptores endocrinos
D. 46, XX/ 46, XY (Quimerismo)	3. Materna a. Tumores productores de andrógenos b. Drogas que puedan virilizar	D. Otras causas de DDS 1. Síndromes que comprometen los genitales externos (ej.: Robinow, Aarkog, mano-pie-genital) 2. Síndrome de persistencia de restos müllereanos 3. Testículo evanescente 4. Hipospadia aislada 5. Hipogonadismo hipogonadotrófico congénito 6. Otros

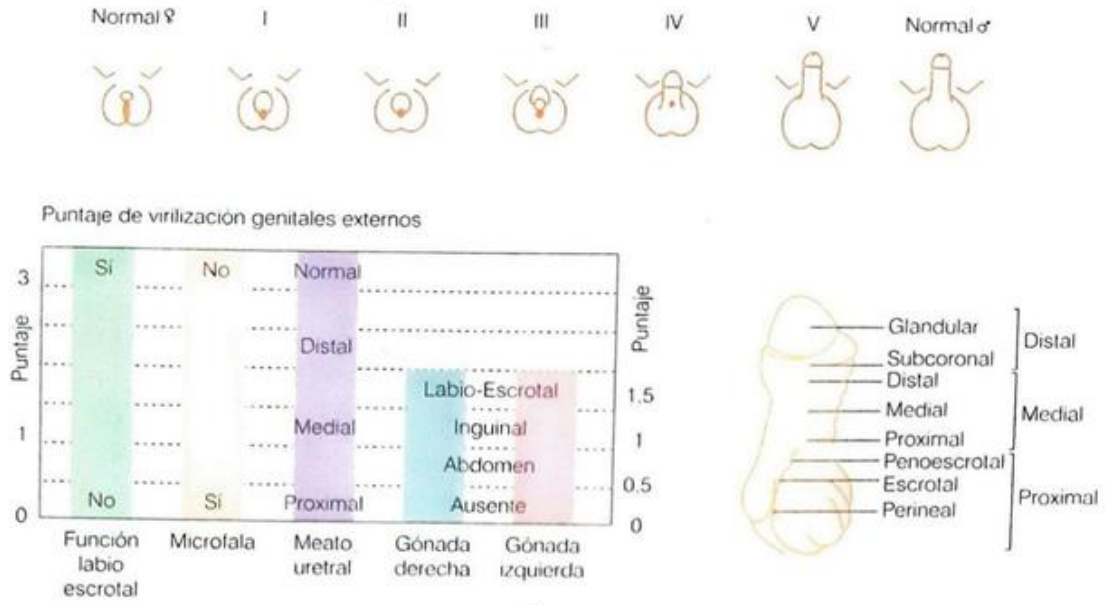
HSD3B2: 3-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa; CYP21A, 21 hidroxilasa; POR, Citocromo P450 oxidoreductasa; CYP11B1, 11-beta-hidroxilasa; deficiencia de CYP19, aromatasa; mutación del rLH, receptor de hormona luteinizante; STAR, proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda; CYP11A1, colesterol desmolasa; CYP17A1, 17-alpha-hidroxilasa. Adaptado de Hughes IA, Arch Dis Child 2006.

la asignación de género, por las implicancias éticas y médico-legales que pueda tener para el RN en el futuro.

El médico debe informar a los padres, sin usar el término "sexo ambiguo", ya que les crea una duda permanente sobre el futuro comportamiento de su hijo-a. Explicar que es necesario completar el estudio bioquímico, genético y radiológico para asignar género y que esto puede ser lento. No referirse a "el" o "ella", es mejor usar un término neutro, por ejemplo, "su bebe". Evitar palabras como "alteración", "desorden" o "trastornos", explicar que ha ocurrido un desarrollo sexual "diferente". Esta primera comunicación es extremadamente importante. Entregar pautas de manejo para enfrentar a la familia y amigos (ej.: explicar que nació con genitales "inmaduros" o "edematosos"). Solo extender certificado de nacimiento una vez completado el estudio y analizado por un equipo médico multidisciplinario. Si el hospital no cuenta con medios o profesionales con la experiencia para el estudio, se debe trasladar al RN.

1. **Anamnesis:** preguntar por antecedentes de consanguinidad, isonimia (apellidos en común) o si pertenecen a una comunidad con alta endogamia. Niños fallecidos en el primer año de vida y/o con historia de *shock* sin causa aparente (ej.: insuficiencia suprarrenal), infertilidad por línea materna (ej.: síndrome de resistencia a andrógenos), virilización de la madre durante la gestación (deficiencia de aromatasa placentaria), investigar el uso de drogas y/o fármacos en el embarazo (anticonceptivos, antiandrógenos) y patologías virilizantes maternas. Además, se debe determinar el nivel cultural de los padres, las redes de apoyo y creencias religiosas.
2. **Examen físico:** consignar el estado general del paciente, estado de hidratación, signos dismórficos, antecedente de microcefalia, displasia esquelética, soplo cardíaco y defectos en la línea media. Con base en el fenotipo de los genitales externos se pueden caracterizar cinco estadios propuestos por Prader en el caso de sujetos 46,XX

Figura 16-2. Clasificación de Prader y de escala de subvirilización. Adaptado de: Prader A. 1954.



virilizadas o con él a escala de sub-virilización para sujetos 46,XY (Figura 16-2). Se debe evaluar tamaño de falo, identificar la desembocadura de la uretra, describir la presencia de pliegues labio-escrotal, la localización de las gónadas (o masas palpables) y estructuras fálicas (cuerpos cavernosos). La longitud promedio del pene en un RN es aproximadamente 3 cm, si mide entre 2 a 2,5 cm y tiene la uretra distal se define como micropene, y si hay hipospadia se cataloga como microfalo. Se debe medir la relación ano-horquilla/ano-base del clítoris. Si esta relación es mayor a 0,5 cm es sugerente de virilización. Además, es necesario localizar la convergencia de la vagina y la uretra, la presencia de introito vaginal, tejido prostático y de tejidos gonadal. Se debe buscar otras anomalías congénitas que sugieran síndromes dismórficos (síndrome de Smith-Lemli-Opitz [OMIN, 270400], síndrome de Robinow [OMIN, 180700], síndrome de Deniys-Drash [OMIN, 194080]).

Estudio de laboratorio en paciente con DDS

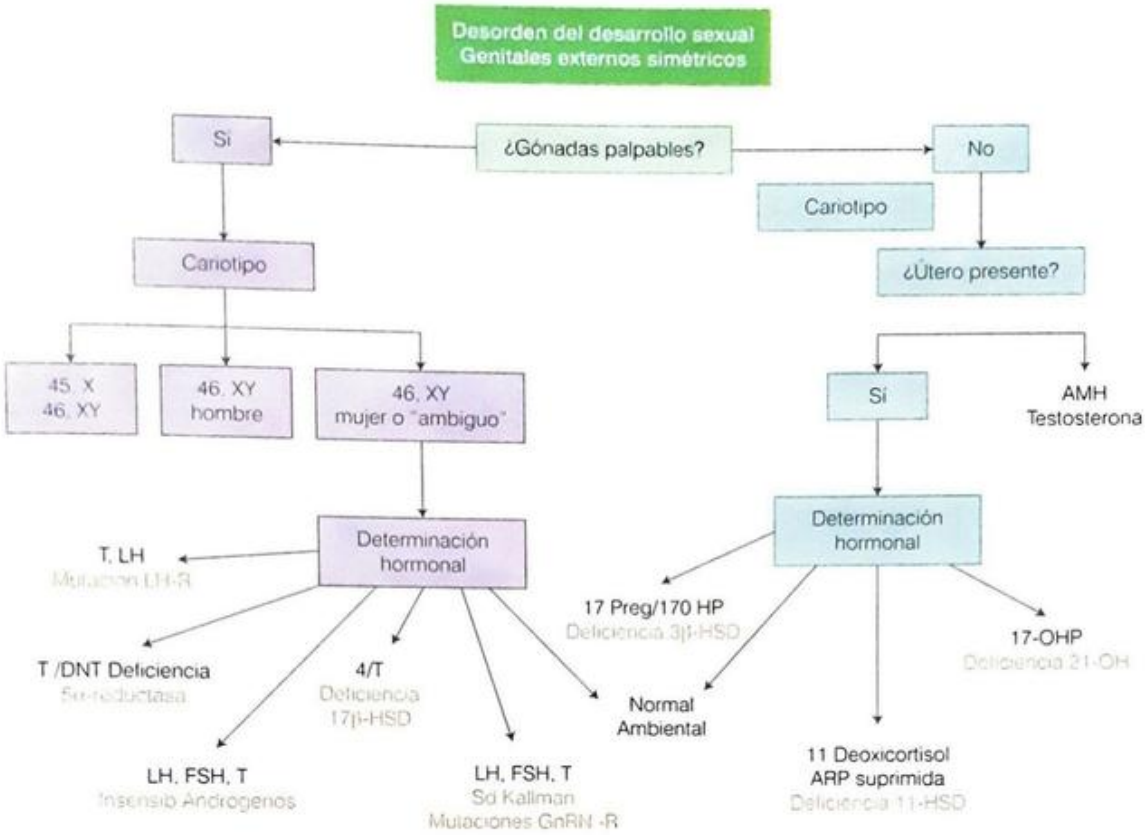
1. **Descartar insuficiencia suprarrenal**: evaluar estado hidroelectrolítico y ácido-base, glicemia, presión arterial. Solicitar estudio de HSC-C:17-OH-Progesterona, ARP, cortisol, aldosterona, ACTH; en casos específicos, androstenediona, 17-OH-Pregnenolona, DHEA-S y una muestra de orina para análisis de esteroides por espectrometría de masas en tándem.
2. **Biología molecular**: cariotipo en carácter de urgente; amplificar por reacción de polimerasa en cadena una región del SRY y, en algunos casos, FISH para X e Y. Sobre la base de los hallazgos clínicos y endocrinos se solicita el análisis de genes determinados o *microarray* en el caso de formas sindromáticas de DDS.
3. **Estudio de imágenes**: ecografía abdominal, pélvica y de conducto inguinal para detectar la presencia de estructuras müllerianas (útero y trompas de Falopio), las características de las gónadas y descartar malformaciones renales. La uretocistografía es necesaria para evaluar las características del seno urogenital, largo y posición de la uretra, reflujo y presencia de vagina. En algunos casos, es necesario una resonancia magnética y/o videolaparoscopía (Figura 16-3).
4. **Estudios específicos de la función gonadal**: T, DHT o estradiol, AMH e inhibina B; y en función hipotálamo-hipofisaria: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) (Figura 16-3).
5. **Pruebas de estímulo**: para evaluar función suprarrenal con prueba de ACTH, que estudia la síntesis de esteroides suprarrenales. Evaluación de respuesta testicular a β-hCG, que estudia la síntesis y secreción de testosterona por las células de Leydig y su conversión a DHT.

Asignación de género

Es una de las decisiones médicas más complejas, y debe considerar aspectos, tales como:

1. Posibilidad de fertilidad y una adecuada función sexual, en la cual la función endocrinológica sea concordante con el sexo asignado. El potencial riesgo de malignización de las gónadas y el efecto del imprinting del sistema nervioso central por los niveles de testosterona *in utero*. Estas variables deben ser consideradas en el proceso de toma de decisiones y en la comunicación con la familia.

Figura 16-3. Flujograma para el diagnóstico diferencial de los desórdenes del desarrollo sexual más frecuentes.



2. El manejo actual de los pacientes con DDS debe considerar la existencia de un abanico de diferentes opciones, para que los pacientes con DDS y sus familias puedan tomar decisiones informadas y con fundamentos propios de su cultura y religión, incluyendo las recomendaciones del equipo de salud y del Comité de Ética.
3. En general, si el sexo cromosómico y gonadal garantiza fertilidad, se considera prioritario sobre el fenotipo. El ejemplo clásico son las niñas con HSC muy virilizadas (Prader V), a pesar de lo cual generalmente se les asigna el sexo femenino.
4. Cada persona con DDS es diferente, por tal motivo la asignación de género nunca debe ser resuelto sin tener el máximo de elementos que nos permita acercarnos a la mejor alternativa. En este momento, no existen recomendaciones absolutas para la asignación de sexo en los RN que tienen un DDS. El consenso actual sigue favoreciendo una asignación "social" del sexo en todos los niños con el objeto de proteger y mantener la integridad personal y familiar; actualmente esto es discutido y probablemente cambie en un futuro próximo.

Tratamiento

El único tratamiento que es una emergencia en el período neonatal es el de la crisis suprarrenal, el que puede presentar las HSC. En estos casos, debe corregirse el trastorno hidroelectrolítico con soluciones salinas y bicarbonato de acuerdo al grado de deshidratación. Si el paciente está en *shock* administrar hidrocortisona 50 a 100 mg/m² intravenosa en 24 h; una vez estabilizado el paciente pasar a cortisol 15 a 20 mg/m²/día oral en 3 dosis. Para suplir el déficit de mineralocorticoides administrar 9-α-fludrocortisona (Florinef®) 0,1 a 0,2 mg/día en una dosis oral. En casos de severa pérdida de sal se debe aportar NaCl, 1 a 2 g/día fraccionado con la alimentación, durante los primeros meses de vida.

Seguimiento

Las personas con DDS deben ser controlados a lo largo de toda su vida por un equipo multidisciplinario. Dependiendo de la etiología de su DDS será necesario evaluar y tratar insuficiencia suprarrenal, riesgo de desarrollar neoplasia en las gónadas disgenéticas, riesgo de otros tumores (ej.: tumor de Wilms), talla baja, alteraciones renales, inducción de pubertad, opciones de fertilidad futura, entre otros.

TRASTORNOS TIROIDEOS

Las hormonas tiroideas juegan un papel muy importante en el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso. Cumplen, además, un rol crítico en el metabolismo energético, termogénesis,

Tabla 16-2. Factores que afectan la síntesis, secreción y metabolismo de las hormonas tiroideas en el recién nacido. Adaptado de Neoreviews 2013; 14:e168

Factor	Detalle	Hormonas tiroideas
Enfermedad no tiroidea	SDR	T4, T3, FT3 ↓, ↑TSH
	Enterocolitis necrotizante	T4↓
	Hemorragia intraventricular	T3↓, T4L↑
	Displasia broncopulmonar	T3, T4↓
	Sepsis/ infecciones	T3,T4↓
	Ductus arterioso persistente	
Medicamentos	Aminofilina	↓TSH, ↓T3-T4
	Cafeína	↓RT3,
	Dopamina	↓TSH, ↓T3-T4
	Glucocorticoides	↓TSH, ↓T3-T4
	Furosemida	↓T4
	Octeotride	Desplaza T4 de TGB, ↑T4
	Heparina	↓TSH (RN tratados con levotiroxina)
	Fenobarbital	
Déficit de Yodo	Déficit nutricional	T3, T4↓, ↑TSH
Exceso de Yodo	Exposición a desinfectantes, medios de contraste	T4↓, ↑TSH

T4: tiroxina; TSH: tirotropina; T3: triyodotironina; TBG: *thyroid binding globulin*; T4L: tiroxina libre

en el crecimiento y desarrollo esquelético y somático. Por esta razón, es de suma importancia asegurar una adecuada función tiroidea en el feto y recién nacido.

El tiroides se origina durante la cuarta semana del desarrollo, como un engrosamiento del endodermo caudal al primer arco branquial. Posteriormente, el primordio tiroideo invade el mesénquima circundante formando un brote que prolifera y migra hacia la séptima semana del desarrollo desde el piso faríngeo hacia la porción anterior del cuello. Cuando la glándula alcanza su posición normal comienza a sintetizar hormonas tiroideas en forma gradual. Previo a esto, especialmente durante el primer trimestre, las hormonas tiroideas en el feto son de origen exclusivo materno, ya que la triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) atraviesan la placenta. El volumen tiroideo fetal incrementa su tamaño en 8 a 10 veces durante el tercer trimestre, la reserva tiroidea se cuadruplica y la secreción de T4 aumenta progresivamente. Aproximadamente 30 minutos después del parto, existe un *peak* de TSH de hasta 80 mU/L en los RN de término (RNT), con un descenso a 20 mU/L aproximadamente a las 24 h y luego una caída más gradual a 6 a 10 mU/L durante la primera semana de vida. Este *peak* de TSH se traduce en un aumento de T4 y T3 las primeras 24 h de vida, con una caída gradual a lo largo de las primeras semanas de vida. En los RN de pretérmino (RNPreT), el aumento de la TSH es menor, y lo hace en proporción al grado de prematuridad, lo que resulta en menores incrementos de T4 y T3 a menor EG. La función tiroidea fetal puede afectarse por varios factores, por ejemplo, la presencia de anticuerpos tipo inmunoglobulinas en la madre: ya sea estimulantes (TRAb) o bloqueadores (TBII) del receptor de TSH, lo que vemos en la enfermedad de Graves y Hashimoto, respectivamente. El uso materno de drogas antitiroideas (propiltiouracilo y metimazol), y el uso de productos yodados también pueden alterar la función tiroidea (Tabla 16-2).

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

El hipotiroidismo congénito (HC) es la principal causa de discapacidad cognitiva prevenible en el mundo. Los pacientes afectados presentan concentraciones bajas o ausentes de hormonas tiroideas. La ausencia de manifestaciones clínicas precoces, la alta incidencia y el beneficio demostrado del tratamiento precoz de la patología ha justificado que muchos países hayan implementado programas de tamizaje neonatal. Previo a la implementación de estos programas, entre el 8% a 27% de los niños afectados presentaban un coeficiente intelectual menor a 70, siendo este porcentaje cercano a 0 en países con tamizaje neonatal. En Chile, el programa de HC alcanzó cobertura nacional el año 1996, siendo actualmente su incidencia de 1:3.163 RN.

Las causas de HC pueden dividirse entre primarias (disembriogénesis y dishormonogénesis), secundarias (hipotiroidismo central) y transitorias. La causa más frecuente de HC es la disembriogénesis (85% de los casos), y de estas, la más frecuente es la ectopia (2/3 de los casos), seguidos de aplasia e hipoplasia tiroidea. Las dishormonogénesis representan el 15% de los casos aproximadamente, se heredan en forma autosómica recesiva y se producen por mutaciones en las proteínas responsables del transporte, oxidación y organificación del yodo. El hipotiroidismo transitorio se produce por la presencia de anticuerpos antitiroideos maternos, el

Tabla 16-3. Síntomas y signos de hipotiroidismo congénito

Edad	Síntoma	Signo
Recién nacido	Embarazo prolongado	Macrosomía Hipotermia transitoria Fontanela posterior amplia (> 5 mm) Bocio
Manifestaciones precoces	Hipoactividad, somnolencia Dificultad alimentación Alteraciones respiratorias	Mal incremento ponderal Distensión abdominal, constipación Ictericia prolongada > 3 días
Manifestaciones tardías		Mal incremento ponderal, piel y fanéreos secos, hernia umbilical, macroglosia, llanto ronco, llanto ronco, RDSM, talla baja

uso de drogas antitiroideas maternas y el déficit o exceso de yodo. Algunos casos de dishormonogénesis también pueden comportarse como hipotiroidismo transitorio.

Los síntomas de HC pueden ser muy sutiles o estar ausentes al momento de nacer por el traspaso de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta, incluso en pacientes con hipotiroidismo bioquímico severo (Tabla 16-3). El bocio puede manifestarse al momento de nacer o más tarde si la causa es la dishormonogénesis.

El diagnóstico bioquímico se realiza en Chile a través del programa de tamizaje neonatal en todos los RN con la determinación de concentraciones de TSH en una muestra de sangre total obtenida en una tarjeta de papel filtro. En los RNT sobre 37 semanas de edad gestacional (EG) se obtiene una muestra a partir de las 40 h de vida y en los RNPreT de 35 a 36 semanas de EG, a los 7 días de vida. En RNPreT menores de 35 semanas de EG a los 7 y a los 15 días de vida. Probablemente, esta estrategia sea insuficiente para el diagnóstico de HC en RNPreT menores de 32 semanas y/o de 1.500 g, ya que la presencia de un eje hipotálamo hipófisis tiroideo inmaduro, las comorbilidades y el uso de drogas determina que la TSH se eleve en forma más tardía que en los RNT, incluso después de las 10 semanas de vida. Se considera que el tamizaje es positivo cuando la TSH es mayor a 15 uIU/mL con el método de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA), y se debe confirmar con una muestra de TSH y T4 total y/o libre en sangre venosa. Un valor de TSH mayor a 10 mU/L, de T4 menor a 10 ug/dL y de T4 libre bajos para el laboratorio de referencia, confirma el diagnostico de HC. Al diagnóstico, niveles muy bajos de T4 libre o la ausencia del centro de osificación de la epífisis distal del fémur nos hablan de la gravedad del HC. Sin embargo, hasta el 10% de los RN con HC pueden no ser detectados por los programas de tamizaje (falsos negativos), por lo que la sospecha clínica siempre se debe mantener. Otro grupo de pacientes no detectados por el tamizaje son aquellos casos de HC con concentraciones bajas de TSH (hipotiroidismo central, déficit de la proteína de unión de tiroxina (TBG), hipotiroxinemia e hipotiroidismo del RNPreT. La prevalencia de malformaciones congénitas, en particular malformaciones cardíacas, anormalidades renales y el riesgo de trastornos del neurodesarrollo es mayor en sujetos con HC que en la población general, por lo que se sugiere una evaluación clínica cuidadosa al momento del diagnóstico.

Para establecer la etiología al momento del diagnóstico, se debe solicitar un cintigrama tiroideo con tecnecio-99 y una ecografía tiroidea. La tiroglobulina, proteína producida exclusivamente en la tiroides, será indetectable en caso de agenesia tiroidea. El estudio debe realizarse siempre y cuando no retrase el inicio de tratamiento con levotiroxina. Si no existe disponibilidad durante el período neonatal, el estudio etiológico se diferirá para el momento de reevaluación de la función tiroidea a los 3 años de vida.

El tratamiento del HC se realiza con levotiroxina en una dosis de 10 a 15 µg/kg/día (máximo 50 µg/día). Este debe iniciarse no más allá de 2 semanas de vida. El grado de discapacidad que produce el HC no tratado depende en gran parte del inicio precoz de la terapia y de la dosis utilizada. En los casos más graves (definido como niveles de T4 total o libre muy bajos) se debe utilizar la dosis inicial más alta. El objetivo es mantener las concentraciones de TSH en el rango normal, y la T4 total o libre en la mitad superior del rango normal para la edad.

HIPOTIROIDISMO EN EL RECIÉN NACIDO DE PRETÉRMINO (RNPreT)

El RNPreT es especialmente vulnerable a presentar alteraciones de la función tiroidea. La severidad es mayor a menor EG y múltiples factores las explican:

- **Pérdida abrupta de la T4 materna**: 15 a 20% de la T4 fetal es de origen materno, siendo las hormonas tiroideas maternas cruciales hasta el término de la gestación.
- **Inmadurez hipotálamo hipofisaria**: la formación de este eje está completa hacia las 18 semanas, sin embargo, el sistema portal hipofisario madura hacia el final de la gestación, lo que determina un *peak* inadecuado de TSH.
- **Reserva limitada de la glándula tiroidea**: El volumen de la glándula tiroidea es muy pequeña antes de las 30 semanas y aumenta en forma progresiva hacia el final del embarazo. El contenido de yodo, tiroglobulina y

yodotironinas a las 30 semanas equivale al 20% y 30% de un niño de término.

- **Metabolismo tiroideo fetal persistente**: por la actividad limitada de la deyodinasa tipo 1 y mayor actividad de la deyodinasa tipo 2, los RNPreT presentan niveles elevados de rT3 y bajos de T3. Este estado fetal puede persistir varias semanas.
- **Síndrome de enfermedad no tiroidea** (previamente síndrome de eutiroideo enfermo): las citoquinas liberadas por la enfermedad sistémica determinan una disminución TSH, T3 y T4. Los niveles bajos de T4 se correlacionan directamente con mortalidad.
- **Uso de drogas** y otros (Tabla 16-2).

Con base en esto, podemos identificar dos grandes grupos de alteraciones tiroideas en el prematuro: la hipotiroxinemia transitoria del RNPreT y el hipotiroidismo congénito con elevación tardía de la TSH.

Hipotiroxinemia transitoria del prematuro: se caracteriza por niveles normales de TSH y concentraciones bajas de T4 y/o T4l. Se presenta en aproximadamente el 50% de los RNPreT menores de 28 semanas, y es más frecuente a menor EG. Su incidencia es variable, ya que no existe consenso para su definición. Numerosos estudios han observado que el grado de hipotiroxinemia se correlaciona con resultados adversos a corto y a largo plazo, sin embargo, la evidencia no resuelve la pregunta si suplementar con hormonas tiroideas para crear un eutiroidismo bioquímico mejora el neurodesarrollo.

Hipotiroidismo congénito: aproximadamente 1 de cada 300 RNPreT < 1.500 g presenta alguna forma de HC asociado con una elevación tardía de TSH. El momento de esta elevación es variable, y se produce entre las 2 y 6 semanas de edad cronológica en la mayoría de los casos. Aunque un pequeño porcentaje mostrará hallazgos consistentes con disgenesia tiroidea, la mayoría presenta una glándula tiroidea in situ. No parece existir ninguna característica clínica o de laboratorio que permita predecir la recuperación o no de la función tiroidea.

HIPERTIROIDISMO NEONATAL

El hipertiroidismo congénito es menos frecuente que el HC, pero su impacto en el crecimiento y el desarrollo puede ser tanto o más grave. La causa más frecuente es la enfermedad de Basedow Graves (BG) materna, en que anticuerpos antireceptor de TSH (TRAb) atraviesan la placenta y estimulan al receptor de TSH fetal y/o neonatal para producir hormonas tiroideas. Estos anticuerpos pueden ser inmunoglobulinas del tipo estimulante o inhibitorio. Existe otra forma muy rara de hipertiroidismo neonatal producida por alteraciones moleculares del receptor de TSH, en que los marcadores de autoinmunidad se encuentran negativos en el RN y su madre. Su presentación puede ser familiar y heredada de manera autosómica dominante, o producida por mutaciones de novo.

En todas las embarazadas con enfermedad de BG actual o en remisión (definida como después del tratamiento con drogas antitiroideas, radioyodo o cirugía), se deben determinar las concentraciones de TRAb entre las 20 y 24 semanas de EG. Si estos son negativos, no se requiere seguimiento específico en el RN. Así, todos los hijos de madre con enfermedad de BG con TRAb positivos deben ser evaluados por la posibilidad de disfunción tiroidea fetal desde la segunda mitad del embarazo. A medida que aumenta la transferencia placentaria de TRAb, se debe determinar el estatus tiroideo fetal *in utero* a través de la evaluación de criterios maternos y fetales (Tabla 16-4). La presencia de bocio fetal puede ser manifestación tanto de un hiper como de un hipotiroidismo, por eso es importante determinar la función tiroidea fetal a través de los criterios mencionados: las manifestaciones clínicas dependerán del balance entre anticuerpos estimulantes y bloqueantes del receptor de TSH. Los signos de BG fetal incluyen taquicardia, insuficiencia cardíaca con hidrops no inmune, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, adelanto de la edad ósea y craneosinostosis. El hipertiroidismo fetal puede ser tratado en forma segura a través de la administración de drogas antitiroideas a la madre; la cordocentesis está raramente indicada para determinar la función tiroidea fetal. Factores maternos que se asocian con disfunción tiroidea neonatal son: niveles elevados de T4 libre durante el embarazo, TRAb elevados durante el tercer trimestre 2 a 4 veces por sobre el límite superior de normalidad, uso de dosis altas de drogas antitiroideas y mayor tiempo de duración de hipertiroidismo durante el embarazo. Los niveles de TRAb maternos durante el tercer trimestre del embarazo se correlacionan en forma perfecta con los TRAb de cordón umbilical. Estos, a su vez, tienen el 100% de sensibilidad, pero el 35% de especificidad para detectar hipertiroidismo neonatal. Sin embargo, la determinación de hormonas tiroideas de cordón umbilical no ha demostrado ser capaz de predecir la evolución de la función tiroidea neonatal, por lo que no se recomienda su medición.

Durante el período neonatal, los signos clínicos de hipertiroidismo pueden aparecer algunos días después del nacimiento, cuando han desaparecido de la circulación las

Tabla 16-4. Criterios maternos y fetales para sospecha de hipertiroidismo fetal

Criterios maternos	Criterios fetales
Niveles de TRAB elevados	Tamaño y Doppler tiroideo[1]
Drogas antitiroideas – Dosis máxima diaria – Dosis total utilizada	Frecuencia cardíaca > 160 lpm[2]
Duración del hipertiroidismo durante embarazo	Edad ósea adelantada[3] Retraso del crecimiento intrauterino

Lpm: latidos por minuto
[1] Bocio fetal de acuerdo a referencia
[2] Después de las 20 semanas de edad gestacional
[3] Presencia de centro de osificación femoral distal a la semana 32 de edad gestacional

drogas antitiroideas recibidas por la madre, si es que esta fue tratada. Solo el 1% de los hijos de madre con enfermedad de BG desarrollará hipertiroidismo neonatal, por lo que es una patología bastante infrecuente, cuya incidencia se estima en 1:50.000. Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas e inicialmente podrían atribuirse a infecciones virales congénitas o sepsis. Además, estas varían en cuanto a su gravedad. Los hallazgos incluyen bocio con compresión traqueal ocasional, bajo peso al nacer, edema periorbital, retracción palpebral, hipertermia, irritabilidad, diarrea, dificultades en la alimentación, mal incremento ponderal, taquicardia, insuficiencia cardíaca, hipertensión, hepatomegalia, esplenomegalia, colestasia y trombocitopenia.

El diagnóstico de hipertiroidismo se confirma con el aumento de las concentraciones de T4 y T3 acompañado de niveles de TSH suprimida. Se sugiere determinar concentraciones de TRAb apenas sea posible, ya sea en cordón o en sangre del RN, ya que esto permitirá dar de alta a los niños con anticuerpos negativos. Si inicialmente la función tiroidea es normal, esta debe repetirse por la posibilidad de hipertiroidismo de aparición tardía, y se debe interpretar de acuerdo a los valores de referencia específicos para el período de RN.

El tratamiento del RN con drogas antitiroideas debe evaluarse caso a caso, y no está claro si la tirotoxicosis bioquímica, en ausencia de signos clínicos de hipertiroidismo, debe ser tratada. Existe poca evidencia acerca del seguimiento a largo plazo de estos pacientes, pero el hipertiroidismo puede interferir con el crecimiento y maduración del cerebro, con secuelas neuroanatómica y en el neurodesarrollo. Además, las hormonas tiroideas podrían ejercer sus efectos de aumento de la osteogénesis y producir craneosinostosis. Por la posibilidad de estos riesgos, se sugiere iniciar tratamiento, aun en ausencia de signos clínicos de hipertiroidismo cuando las concentraciones de T4 libre son mayores a 2,7 ng/dL por el método de inmunoensayo-electroquimioluminiscente o al momento del inicio de los síntomas para evitar las complicaciones a corto y largo plazo. La función tiroidea neonatal debe ser monitorizada de cerca, ya que el hipotiroidismo inducido por el tratamiento puede ser perjudicial. Se sugiere tratar con metimazol 0,2 a 0,5 mg/kg/día dividido en dos dosis diarias. No se sugiere utilizar propiltiuracilo por los potenciales efectos adversos graves. La respuesta puede no ser inmediata ya que este fármaco bloquea la síntesis, pero no la liberación de hormonas tiroideas. Los betabloqueadores son eficaces en el control de los síntomas adrenérgicos e inhiben la deyodación de T4 a T3. Se sugiere utilizar propranolol 2 mg/kg/día dividido en 2 dosis, monitorizando potenciales efectos adversos como hipoglicemia, bradicardia e hipotensión. En RN tirotóxicos la solución de yodo (lugol 1 gota 3 veces al día), que suprime la síntesis e inhibe la liberación de hormonas tiroideas, puede utilizarse en conjunto con las drogas antitiroideas y, en casos graves, se pueden agregar corticoides que disminuyen la conversión periférica de T4 a T3. El hipertiroidismo neonatal secundario a BG materno es autolimitado y su duración dependerá de la velocidad de desaparición de los TRAb de la circulación del paciente. El paciente debe ser monitorizado cada 1 a 2 semanas hasta la titulación de la dosis de metimazol y posteriormente cada 2 semanas. Normalmente la duración de la terapia es de 1 a 2 meses, y generalmente a los 6 meses ya se ha resuelto.

BIBLIOGRAFÍA

Besancon A, Beltrand J, Le Gac I *et al.* Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. European Journal of Endocrinology 2014; 170(6):855-862.

Faisal Ahmed S. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. Clin Endocrinol 2011; 75:12-26.

Gillam LH, Hewitt JK, Warne GL. Ethical principles for the management of infants with disorders of sex development. Horm Res Paediatr 2010; 74:412-418.

Gillam LH, Hewitt JK, Warne GL. Ethical principles: an essential part of the process in disorders of sex development care. Horm Res Paediatr 2011; 76:367-368.

Grob F, Martínez A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev Chil Pediatr 2012; 83:482-49.

Hiort O. The differential role of androgens in early human sex development. BMC Med 2013; 11:152.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006; 91: 554-63.

Leger J, Olivieri A, Donaldson M *et al.* European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:363-84.

Lloyd J, Crouch N, Minto C *et al.* Female genital appearance: normality unfolds. BJOG 2005; 112:643-66.

Polak M, Luton D. Fetal thyroidology. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2014; 28:161-73.

Prader A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. Acta Paediatr Helv 1954; 9:231-48.

Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC *et al.* Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. J Ultrasound Med 2001; 20:613-17.

Thankamony A. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: comparison with normative data. Environ Health Perspect 2014; 122:207-11.

Uenaka M, Tanimura K, Tairaku S *et al.* Risk factors for neonatal thyroid dysfunction in pregnancies complicated by Graves' disease. Eur J Obstetrics, Gyn & Reproductive biology 2014; 177:89-93.

Van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. Pediatrics 2016; 137(4):e20151878.

Wiesemann C, de-Koeller S, Sinnecker G, Thyen U. Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. Eur J Pediatr 2010; 169:671-79.

Williams FL, Simpson J, Delahunty C *et al.* Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:5314-20.

NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN DEL RECIÉN NACIDO

17

P. Mena N. • R. Uauy D. • M. J. Escalante R. • D. Masoli L.

El nacimiento interrumpe el aporte continuo de nutrientes a través de la vena umbilical. El RN de término (RNT) tiene reservas nutritivas y presenta cambios hormonales y metabólicos que le permiten adaptarse a una alimentación por vía oral, y reiniciar el crecimiento. Esta adaptación no es adecuada en el prematuro, que carece de reservas suficientes y su adaptación hormonal y metabólica es incompleta, tanto por ineficiencia de producción, de liberación, de sensibilidad de receptores como de respuesta efectora.

La nutrición del prematuro procura obtener un crecimiento y reserva de nutrientes similar al intrauterino, sin provocar morbilidad relacionada con la alimentación, promover un desarrollo neurológico y cognitivo normal y una vida saludable como adulto.

REQUERIMIENTOS DE AGUA

Los requerimientos de agua son variables según el peso, la edad y forma como se cuida al RN. Para el niño de término se recomienda el siguiente esquema: 60 mL/kg en el primer día, 80 mL/kg en el segundo y 100 mL/kg en el tercero; aumentando luego según tolerancia. Sin embargo, estudios en niños sanos, que han evaluado volumen consumido con lactancia o alimentación *ad libitum*, han mostrado ingestas mucho menores los tres primeros días, alrededor de 20, 40 y 60 a 80 mL/kg/día. En el prematuro se recomienda iniciar con 70 a 80 mL/kg/día, aumentando en 20 mL/kg/día de aporte total, ajustando según edad, peso, signos de hidratación, diuresis y densidad específica de la orina, electrólitos plasmáticos, manejo ambiental y condición mórbida. Protocolos que promuevan aportes hídricos restringidos en el prematuro son altamente recomendados por sus beneficios en disminuir el riesgo de DAP, ECN, DBP, HIV y muerte.

REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS

El gasto calórico en reposo de un RNT tranquilo y en ambiente térmico neutral se ha estimado en 50 a 60 kcal/kg/día. Estas cifras se modifican en condiciones patológicas, con diferente actividad muscular y estrés térmico, con lo que puede disminuir la energía disponible para el crecimiento. Por lo anterior, se recomienda mantener un ambiente eutérmico, evitar el estrés, promover el bienestar y prevenir o tratar oportunamente las patologías, lo que permitirá una óptima utilización energética para el crecimiento. En el caso del aporte parenteral exclusivo, disminuyen las pérdidas intestinales y el efecto térmico de los alimentos.

HIDRATOS DE CARBONO

El 40% al 45% de las calorías son aportadas por la oxidación de los hidratos de carbono (10 a 16 g/kg/día). La administración de glucosa es crucial para la sobrevida debido a que órganos como el cerebro, corazón, hígado y riñón son dependientes de la oxidación de la glucosa como fuente de energía (ATP); es conocido que el RN pequeño para la edad gestacional y el de muy bajo peso de nacimiento (MBPN) tienen una reserva limitada de glucógeno almacenado en el hígado. El proveer al RNMBPN con una carga de glucosa de 4 a 6 mg/kg/min inmediatamente después del nacimiento, no solamente reduce el riesgo de hipoglicemia sino también aporta la energía suficiente para prevenir el catabolismo muscular exagerado. Algunos RN pueden requerir cargas tan altas como 8 a 10 mg/kg/ min para mantener niveles adecuados de glucosa. La hiperglicemia se puede presentar en aquellas situaciones en las cuales se exceda la tolerancia metabólica, o, cuando el RN está sometido a estrés (ejemplo: infección, cirugía). El principal carbohidrato de la leche materna es la lactosa, otros azúcares complejos se encuentran en baja concentración, pero cumplen funciones específicas. El prematuro tiene menor actividad de lactasa intestinal que el RNT por lo que las fórmulas para prematuro han reemplazado parte de la lactosa por polímeros de glucosa intestinal.

LÍPIDOS

El metabolismo energético en etapas tempranas de la gestación no es dependiente de las grasa. La acumulación de grasas fetal incrementa muy gradualmente hacia el término. En esta etapa precoz se incorporan primariamente los ácidos

grasos esenciales, necesarios para el desarrollo de membranas, particularmente en células del SNC y de glóbulos rojos. Hacia el final del tercer trimestre, la adquisición de grasas y su depósito como triglicérido en el tejido adiposo aumenta marcadamente, alcanzando un feto de término a 12% a 18% de su peso en forma de grasa.

El 40% al 50% de las calorías (4,3 a 5,4 g/100 kcal) lo aportan los lípidos. Se recomienda que el 4% al 15% de las calorías totales sea aportado en forma de ácido linoleico y el 1% como linolénico. La absorción de las grasas, en los prematuros, está limitada por una menor producción de lipasa pancreática y menor síntesis de sales biliares. Por eso, los ácidos grasos poliinsaturados de la leche humana y de las grasas vegetales se absorben mejor que los saturados de la leche de vaca. Los triglicéridos de cadena mediana se absorben directamente del lumen intestinal sin que intervenga el contenido de las sales biliares de este, y son una buena fuente de energía en condiciones especiales (cuando existe un aumento del gasto energético como en un niño con DBP o con cardiopatía congénita), especialmente si hay insuficiencia respiratoria ya que aumenta menos la producción de CO_2 que los carbohidratos. Debido a la capacidad limitada de los RN de sintetizar los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3 ácido docosahexaenoico (DHA) y n-6 ácido araquidónico (ARA), de sus correspondientes precursores, ácido linolénico y linoleico, se recomienda utilizar fórmulas que contengan DHA y ARA, especialmente en los prematuros.

PROTEÍNAS

El transporte de aminoácidos al feto excede los requerimientos para una acumulación proteica neta. El exceso de aminoácidos es oxidado y contribuye significativamente a la producción energética fetal.

El patrón óptimo de composición proteica es la leche materna, que contiene predominantemente lactoalbúmina, con pocos aminoácidos aromáticos como fenilalanina y tirosina y con aporte de cisteína y taurina, nutrientes condicionalmente esenciales para el RNMBPN. A pesar de existir menor actividad péptica, las proteasas y peptidasas son suficientemente efectivas para una adecuada absorción, incluso en el prematuro.

La recomendación de proteínas varía según el peso. En el RNT es de 2 a 2,5 g/kg/día. Recomendaciones por peso y estado de desarrollo posnatal se presentan en el menor de 1.000 y 1.500 g (Tabla 17-1).

Un bajo aporte de proteínas puede manifestarse en menor ganancia de peso y especialmente menor crecimiento craneano. Un aporte excesivo produce sobrecarga de productos nitrogenados, azotemia, hiperamonemia y desbalance de aminoácidos plasmáticos de efecto potencialmente deletéreo.

MINERALES Y OLIGOELEMENTOS

Para complementar esta información se recomienda revisar el Capítulo 68: *Problemas hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base*; y Capítulo 20: *Trastornos del calcio, fósforo y magnesio.*

Sodio. El sodio corporal tiene relación con la mantención del volumen extracelular y está estrechamente relacionado con el manejo de agua. En el período de transición los requerimientos de electrólitos varían en relación con el manejo del agua, la función renal, el estado ácido-base y la magnitud del estado catabólico. Para el niño de término y prematuro > 1.500 g, se recomienda un aporte de Na de 2 mEq/kg/día. Los RNMBPN tienen una alta fracción excretada de Na y una gran expansión del extracelular como parte del crecimiento, lo cual aumenta las necesidades de sodio y requieren altos aportes para evitar el riesgo de hiponatremia. Se recomienda aportar 2 a 4 mEq/kg/día entre la 2da y 4ta semana de vida, controlando el Na plasmático, es posible que los requerimientos sean mayores, según la natriuresis. La leche materna puede no cubrir esta recomendación. Las fórmulas para prematuros tienen una mayor concentración de sodio que las fórmulas para niños de término. Los requerimientos de electrólitos para el prematuro menor de 1.500 g se presentan en la Tabla 17-1.

Las recomendaciones de potasio, cloro y magnesio que se describen en las Tablas 17-1 y 17-2 se cumplen tanto con la leche materna como con las fórmulas. El aporte de cloro no debe ser mayor de 6 mEq/kg/día, ya que por desplazamiento aniónico producirá un déficit de base con acidosis y tampoco menor de 3 mEq /k/día.

Calcio y fósforo. El contenido de calcio y fósforo de la leche materna es adecuado para el RNT, pero absolutamente insuficiente para el prematuro de menos de 1.500 g. El depósito mineral óseo es muy importante en el tercer trimestre de gestación, por lo que los requerimientos de Ca y P en el prematuro son muy altos (Tabla 17-1), aumentando el riesgo de osteopenia. El uso de fórmulas para prematuros con mayor concentración de estos minerales y el suplementar la leche materna con Ca y P ha demostrado ser eficaz en disminuir el riesgo de pobre mineralización ósea. La hipofosfemia en la primera semana de vida se observa con nutrición parenteral precoz e inadecuado aporte de fósforo, especialmente si hay restricción de crecimiento.

El fósforo es esencial para una adecuada función muscular pudiendo afectar la capacidad respiratoria.

Hierro. Los requerimientos de hierro están bien cubiertos con la leche materna hasta los 4 a 6 meses en el RNT. Las fórmulas lácteas modificadas contienen cantidades adecuadas de hierro. Los prematuros tienen escasas reservas de hierro. En este grupo se recomienda iniciar suplemento de hierro a las 2 semanas de edad. La ruta enteral es segura y en las dosis recomendadas no se ha asociado a estrés oxidativo. Se recomienda un aporte diario de 2 a 4 mg/kg/día dependiintra del grado de prematurez. La leche humana no cubre estas necesidades y requiere suplementación. El aporte diario máximo es de 15 mg por día y se debe mantener durante todo el primer año de vida. La mayoría de las fórmulas de prematuros actuales están suplementadas con hierro y no requieren suplementación extra. En prematuros recibiintra eritropoyetina se recomiendan dosis de 6 mg/kg/día.

Tabla 17-1. Recomendaciones de aporte diario de nutrientes en el recién nacido según peso al nacer

	Período	< 1.000 g		1.000 a 1.500 g		1.500 a 3.000 g		> 3.000 g		
		Parenteral	Enteral	Parenteral	Enteral	Parenteral	Enteral	Parenteral	Enteral	
Energía Cal/kg	Día 1	30-40	10-20	40-50	10-25	40-50	20-50	30-40	30-40	
	1ª semana	75-85	105-115	60-70	75-95	50-65	80-90	50-60	90-100	
	Crecimiento	90-110	120-150	90-100	110-130	80-90	110-125	75-90	105-120	
Proteínas g/kg	Día 1	2	0,3-0,6	2	0,4-0,7	0	0,9-1,2	0		0,9
	Transición	3,5	3	3	3	1,5-3	3	1,5-2,5		2,8
	Crecimiento	3,5-4	3,8-4,4	3,2-3,8	3,4-4,2	3-3,5	3,2-4	3		3,3-5
Hidratos de carbono g/kg	Día 1	6	1	6	1	5,6	0,1-4,2	5,6		2,4
	Transición	8-15	8-15	5,12	5,12	6-10	5-10	6-10		5,8
	Crecimiento	10-17	9-20	10-15	7-17	10-12	10-14	8-12		10-14
Grasas g/kg	Día 1	1	0,3	1	0,5	0	0,6-2	0		0,8-2
	Transición	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	2,5-4,2	2-3		2,5-4
	Crecimiento	3-4	6,2-8,4	3-4	5,3-7,2	3-3,5	4-6	3-3,5		4-6
Líquidos mL/kg	Día 1	80-110	10-20	70-90	10-30	60-70	20-60	50-60	30-60	
	Transición	90-140	90-140	90-140	90-140	80-150	70-150	90-130	80-150	
	Crecimiento	140-180	160-220	120-160	135-190	120-150	140-180	120-150	140-180	
Na mmol/kg	Día 1	0-1	0-1	0-1	0-1	0	0,5	0		0,5
	Transición	2-5	2-5	2-5	2-5	1-3	1-3	1-2		1-2
	Crecimiento	3-7	3-7	3-7	3-7	2-4	2-4	2-3		2-3
K mmol/kg	Día 1	0	0	0	0	0	0-1	0		0-1
	Transición	0-2	0-2	0-2	0-2	0-2	0-2	0-2		0-2
	Crecimiento	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3		2-3
Cl mmol/kg	Día 1	0-1	0-1	0-1	0-1	0	0-1	0		0-1
	Transición	2-5	2-5	2-5	2-5	2-4	2-4	2-4		2-4
	Crecimiento	3-6	3-7	3-6	3-7	3-5	3-5	3-5		3-5
Ca mg/kg	Día 1	20-40	0-10	20-40	5-15	0-20	6-10	0-20	10-20	
	Transición	60	60-100	60	60-100	40	15-50	30	20-40	
	Crecimiento	60-80	10-220	60-80	100-220	40-60	60-90	30-50	50-80	
P mg/kg	Día 1	0-6	0-6	0-6	5-10	0-6	2-10	0		5-12
	Transición	45-60	60-140	45-60	60-140	30-40	20-50	20-35		25-30
	Crecimiento	45-60	60-140	45-60	60-140	35-50	40-80	25-35		30-40
Mg mg/kg	Día 1	0	0-1	0	1,5	0	1-2	0		1-3
	Transición	4,3-7,2	7,9-15	4,3-7,2	7,9-15	4-6	3-7	3-5		4-8
	Crecimiento	4,3-7,2	7,9-15	4,3-7,2	7,9-15	4-6	8-12	3-5		6-10
Zn µg/kg	Día 1	0	0-40	0	0-100	0	40-100	0		50-120
	Transición	150	400-1.200	150	400-1.200	100-150	400-800	100-150		400-800
	Crecimiento	400	1.000-3.000	400	1.000-3.000	200	800-1.000	200		400
Cu µg/kg	Día 1	0	0	0	0	0	10-30	0		20-40
	Transición	20	20	150	20	20	60-100	20		40-60
	Crecimiento	20	120-150	20	120-150	20	100-120	20		75
Se µg/kg	Día 1	0	0	0	0	0	0	0		0
	Transición	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3		1,3
	Crecimiento	1,5-4,5	1,3-4,5	1,5-4,5	1,3-4,5	1,5-4,5	1,3-4,5	1,5-4,5		1,3-4,5
Cr µg/kg	Día 1	0	0	0	0	0	0	0		0
	Transición	0,05	0,1	0,05	0,1	0,05	0,1	0,05		0,1
	Crecimiento	0,05-0,3	0,1-2,25	0,05-0,3	0,1-2,25	0,05-0,3	0,1-2,25	0,05-0,3		0,1-2,25
Mo µg/kg	Día 1	0	0	0	0	0		0		
	Transición	0	0	0	0	0				
	Crecimiento	0,25	0,3	0,25	0,3	0,25	0,3	0,25		0,3
Mn µg/kg	Día 1	0	0	0	0	0	0	0		0
	Transición	0,75	0,75	0,75	0,75					
	Crecimiento	1	0,7-7,5	1	0,7-7,5	1	0,7-7,5	1		0,7-7,5
I µg/kg	Día 1	0	0	0	0	0	0	0		0
	Transición	1	30	1	30	0	30	0		30
	Crecimiento	1	20-60	1	20-60	1	20-60	1		20-60

Tabla 17-2. Recomendaciones y aporte nutritivo de la leche materna y algunas fórmulas lácteas para RNT

Nutriente	Recomendación kg/día	Leche materna por 100 mL (madura)	Fórmulas modificadas para RNT (por 100 mL)				Leche de vaca no modificada	
			Enfamil®	Similac Advance®	S26®	NAN 1®	Leche 7,5% fortificada con azúcar 5% y aceite 1,5%	Nidal 10% Azúcar 5%
Energía kcal	100 a 120	70	67	67	67	67	70	70
Proteínas g	2 a 2.5	0.9	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2.0
Lípidos g	4.0 a 7.0	2.9	3.8	3.7	3.6	3.4	3.5	2.6
Carbohidrat g	7.5 a 15	7.3	7	7.2	7.1	7.2	8	8.6
Calcio mg	56 a 80	28	45	53	42	52	74	72
Fósforo mg	30 a 40	15	30	28	28	30	56	56
Sodio mg	30 a 40	18	17	16	15	17	34.8	30
Potasio mg	78 a 120	58	75	71	56	74	91	91
Cloro mg	70 a 105	43	47	44	38	51	64.8	68
Magnesio	6 a 10	3	5.5	4	4.5	5.1	8.6	6.5
Hierro mg	2 a 3	0.04	1.2	1.2	1.2	0.7	0.77	0.6
Zinc µg	800	120	400	510	500	490	350	0.37
Cobre µg	75	40	42	61	46.2	38	8.4	20
Manganeso µg	7.5	0.6	–	3	9.9	4.8	–	4
Yodo µg	30 a 60	11	10	4	5.9	10	–	3.7
Vitam A UI*	250	220	210	203	200	198	81	185
Vitam D UI*	400	3	40	41	39.6	39	1.5	30
Vitam C mg	30	4.0	7.5	6	5.5	5.3	5.3	6
Vitam E UI	1.0	0.3	1.2	2	1	0.8	0.24	0.6
Vitam B_1 µg	300	21	50	68	66	39	22	30
Vitam B_2 µg	400	35	120	101	99	90	97	50
Vitam B_6 µg	300	93	45	41	41.6	50	–	30
B_{12} µg	0.5	26	0.16	0.17	0.13	0.14	0.36	0.12
Niacina µg	5.000	150	800	710	495	490	50	370
Folato mg	25	0.1	5	10	4.95	6	3	4.5
Biotina µg	5.4	0.6	1.9	3	1.45	1.4	1.68	1.2
Ac Pantoténmg	1.000	180	380	304	208	290	190	290

* Recomendación diaria

Elementos trazas. En la Tabla 17-1 se presentan las recomendaciones de elementos trazas para MBPN y extremo bajo peso (EBPN) al nacer. En la Tabla 17-2 se presentan las recomendaciones de estos nutrientes y el aporte logrado con leche materna y fórmula en niños de término.

Zinc. La leche humana es limitada en el aporte de zinc, pero este tiene una excelente biodisponibilidad. Ocasionalmente, en el niño de bajo peso extremo con lactancia exclusiva puede observarse un déficit de zinc en el tercer o cuarto mes, manifestado por falta de crecimiento, lesiones de piel periorificiales, eventualmente diarrea y disminución de las fosfatasas alcalinas. El contenido de zinc de estas leches es anormalmente bajo, aunque las madres tienen niveles normales. Las fórmulas contienen adecuada cantidad de zinc, pero la leche de vaca no suplementada es insuficiente. Pérdidas de

Tabla 17-3. Contenido de nutrientes en fórmulas para prematuros (por 100 mL de fórmula)

Nutriente	Similac Special care24®	Similac Special care30®	Alprem®	NAN® (16.5%) Prematuros	Enfamil® prematuros Premium	S-26 Gold® Premgro®	Similac Neosure®	SMA Gold transición®
Energía (kcal)	81	101	80	82	81	73	74	73.3
Proteínas (g)	2.4	3	2.9	2.4	2.4	1.9	1.9	1.9
Carbohidratos(g)	8.4	7.8	8.4	8.8	8.9	7.5	7.7	7.6
Lípidos (g)	4.41	6.7	4	4.3	4.1	3.9	4,1	4
G prot /100 kcal	2.96	2.97	3.63	2.93	2.96	2.6	2.57	2.59
Vitamina A(µg)(UI)	305 (91)	380 (114)	370 (111)	223 (67)	410 (123)	103 (31)	103 (31)	103.3 (31)
Vitamina D(µg)(UI)	3 (120)	4 (160)	3.7 (148)	3.1 (124)	2 (81)	1.5 (60)	1.3 (52)	2.1 (84)
Vitamina C (mg)	30	38	21	20.6	15	11	11	11
Vitamina E (mg)	2.1	2.8	3.6	3.3	5.1	1.5	1.8	2.2
Vitamina B_1 (µg)	203	254	140	140	162	109	164	110
Vitamina B_2 (µg)	503	629	200	210	240	164	112	163
Vitamina B_6 (µg)	203	254	90	120	122	80	74	80
Vitamina B_{12} (µg)	0.45	0.56	0.23	0.4	0.2	0.22	0.3	0.23
Sodio (mg)	35	44	51	44,4	47	27	25	27
Potasio (mg)	105	131	120	99.8	81	71	106	70
Calcio (mg)	146	183	116	125	97	73	78	73.3
Fosforo(mg)	81	101	77	73.4	53	42	46	43.3
Hierro (mg)	1.5	1.8	1.8	1.7	0.4	1.2	1.3	1.2
Zinc (mg)	1.2	1.5	1.2	1	0.81	0.73	0.9	0.73

Zn por ostomías y urinarias con uso mantenido de diuréticos deben considerarse y ser repuestas adecuadamente.

Cobre. La leche humana tiene 35 µg de Cu/100 kcal, pero es muy bien absorbido. Las fórmulas lácteas tienen un adecuado contenido de Cu. La leche de vaca sin modificar no contiene adecuadas cantidades de cobre.

VITAMINAS

Las Tablas 17-2 y 17-3 muestran las recomendaciones de vitaminas y el aporte de la leche humana y de fórmulas para recién nacidos de término y prematuros.

Vitamina D. La dosis de 400 UI al día permite evitar el raquitismo carencial. En los niños de MBPN, dosis entre 400 y 1.000 UI diarias se han propuesto para evitar la osteopenia.

Vitamina A. Se recomiendan 700 UI/día para el RNT y 1.500 UI/ día para el pretérmino. En el prematuro extremo el aporte de 5.000 UI tres veces a la semana de Vit A im, por 4 semanas, disminuye el riesgo de displasia broncopulmonar (DBP).

Vitamina E. El riesgo de anemia hemolítica por déficit de Vit E no se presenta si la dieta contiene una relación de vitamina E/ poliinsaturados mayor de 0,4 mg/g. La leche materna y las fórmulas lácteas cumplen esta recomendación. Si el aporte de hierro es de 4 mg/kg/día, y/o se suplementa la alimentación con aceite vegetal alto en PUFA, se debe suplementar con vitamina E, en dosis de 10 a 15 UI día. Las dosis farmacológicas no han mostrado reales beneficios en prevenir retinopatía, DBP o hemorragia intracraneana, por lo que no se recomienda.

Vitamina K. En el momento de nacer está indicado administrar en forma profiláctica 1 mg de vitamina K intramuscular al RNT y 0,5 mg al de pretérmino. La vitamina K es producida habitualmente por la flora intestinal en cantidades suficientes. Esta se puede alterar en aquellos RN que reciben antibióticos de amplio espectro, o que están con alimentación parenteral total. En estos casos, debe administrarse 1 mg de vitamina K por semana por vía intravenosa.

Las vitaminas hidrosolubles de la leche materna pueden ser insuficientes para los prematuros; se recomienda suplementar con complejo B y vitamina C, además de la vitamina A y D, lo que se realiza con el fortificante.

ALIMENTACIÓN DEL RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO

El RNT sin antecedentes patológicos está preparado para recibir alimentación al pecho en la primera hora de vida, durante el período de alerta de la transición. Si la alimentación al pecho no es posible se pueden utilizar fórmulas lácteas modificadas, cuidando el volumen inicial, y aumentando progresivamente en los siguientes días. Si el RN se encuentra en observación de patología que impide su alimentación y el ayuno se prolonga por más de 4 a 6 horas, debe iniciarse el aporte de solución glucosada intravenosa.

Leche materna. La leche humana es el alimento ideal para el RNT (ver también Capítulo 18: *Lactancia materna*). Estimula los lazos psicológicos y afectivos entre madre e hijo, proporciona los requerimientos nutritivos, aporta elementos inmunoprotectores, disminuye el riesgo de infección y de alergia y estimula la maduración del intestino. Las complejas características biológicas de la leche materna pueden revisarse en las referencias.

En la Tabla 17-2 se muestra la composición de la leche humana madura expresada por 100 mL. Solo la galactosemia y la intolerancia congénita a la lactosa en el RN contraindican absolutamente la alimentación con LM.

El aporte de vitamina K es deficiente con la leche materna, solucionándose con el aporte IM, o eventualmente el aporte oral. La vitamina D puede ser deficitaria si el niño no tiene suficiente exposición al sol. Tradicionalmente, se ha recomendado suplir diariamente 400 UI de vitamina D en todos los niños, al menos en el período en que no tengan exposición al sol. Los preparados para administración diaria también contienen vitamina A y C, que no son necesarias salvo que la dieta materna sea inadecuada.

Como puede apreciarse en la Tabla 17-2, existen diferencias menores en la composición entre las fórmulas, cuya relevancia clínica no ha sido realmente fundamentada. A pesar de los avances realizados, las fórmulas no se comparan con la leche materna en cuanto a digestibilidad, utilización, propiedades inmunológicas, pero son una alternativa cuando no es posible la lactancia, como suplemento o como leche de continuación.

ALIMENTACIÓN DE RN PREMATURO Y DE BAJO PESO

El mejor apoyo nutricional ha permitido modificar favorablemente la evolución del prematuro, disminuyintra la morbimortalidad, potenciando el crecimiento y neurodesarrollo y finalmente impactando en la calidad de vida del individuo.

El sistema digestivo es más inmaduro a menor edad gestacional, al igual que otros órganos y sistemas. La deglución de líquido amniótico intrauterino tiene un rol trófico intestinal significativo. La maduración intestinal puede ser estimulada por el uso de corticoides prenatales, la alimentación enteral precoz preferiblemente con leche materna y/o fórmula para prematuros sin diluir, y el adecuado aporte de calorías y nutrientes. Además, debe considerarse la inmadurez metabólica que determina esencialidad de ciertos nutrientes y poca tolerancia a sobrecarga de otros. La inmadurez renal limita la carga osmolar, los volúmenes a administrar y la carga ácida a excretar. El RN prematuro no cuenta con las reservas de grasa, glucógeno y micronutrientes que se producen en el tercer trimestre del embarazo, por lo cual tiene mayor riesgo de déficit de algunos nutrientes durante el crecimiento posnatal. El prematuro tiene, además, limitaciones para succionar, deglutir y coordinar con la respiración bajo las 34 semanas de edad gestacional.

Las necesidades nutricionales del RN se establecen con base no solamente en los riesgos asociados con déficit de todos los nutrientes esenciales y condicionalmente esenciales, sino que también involucra el riesgo de toxicidad asociado con el exceso del nutriente. Las recomendaciones nutricionales para el prematuro han sido estimadas principalmente con base en la acumulación observada en los últimos meses de la gestación, corrigiintra según retención y agregando según pérdidas y requerimientos adicionales.

Los EBPN no reciben la cantidad de proteína que recibirían como fetos de la misma edad gestacional, por lo que no sorprende que una parte importante de ellos llegue restringidos hacia el término, con menor masa magra, lo que se asocia a alteraciones del neurodesarrollo y déficit cognitivos. La máxima ganancia proteica peso específica de la vida ocurre antes de las 32 semanas de edad gestacional. El aporte de proteínas debe ser de 4 g/kg/día y podría ser mayor en los que estén en crecimiento recuperacional, posterior a desnutrición fetal o posnatal. La relación entre ingesta proteica y el balance nitrogenado muestra una curva linear ascendente; y también depende de los aportes energéticos. A una misma ingesta proteica, el aumento de aporte energético aumenta la tasa de acreción proteica hasta un máximo de aporte energético de 100 a 120 kcal/kg/día en una relación curvilínea. Por sobre este nivel, un mayor aporte energético promueve el depósito graso mientras solo el aumento en la ingesta proteica promueve un crecimiento linear y en circunferencia craneana.

En la Tabla 17-4 se resume la evaluación de los estudios sobre nutrición realizados por la base Cochrane, que muestra la debilidad de las evidencias de los estudios analizados, por lo que se debe estar atento a nuevos estudios sobre prácticas alimentarias.

La recomendación actual es iniciar precozmente la alimentación, desde el primer día en el prematuro relativamente sano, sin mayores alteraciones perinatales. La alimentación trófica, o estimulación enteral precoz, estimula la maduración del sistema gastrointestinal, la secreción de hormonas con rol en el desarrollo mucoso, motilidad y el metabolismo hepático y pancreático, previene la atrofia intestinal, puede mejorar la tolerancia alimentaria y podría disminuir la incidencia de ECN (si se usa calostro o LM). En el prematuro, inicialmente enfermo, debe estabilizarse la situación hemodinámica y metabólica, pero es deseable no retrasar el inicio del aporte oral, con leche materna y volúmenes de alrededor de 10 a 15 mL/kg/día (Tabla 17-5). Si no se dispone de leche materna, en algunos casos se recomienda iniciar la alimentación con fórmula sin diluir.

Tabla 17-4. Resumen de evaluación sistemática sobre nutrición de Cochrane Collaboration

Avance enteral	2015	Avance 30-40 mL /día no aumenta ECN ni muerte y disminuye días para aporte enteral y riesgo infección	Insuficientes datos sobre EBPN y RCIU
Retraso de inicio enteral	2014	Menor o mayor de 4 días no modifica riesgo ECN o muerte	Insuficientes datos en menores 28 sem y EBPN
Aporte de proteínas en fórmula	2014	Aporte mayor de 3 pero <4 g/kg/día produce mayor crecimiento	Sin evidencias mayor de 4 g/kg/d
Fórmula *versus* leche maternal donada	2014	Leche materna menor riesgo ECN	Falta evaluar LM con fortificante, sin fortificante *versus* formula
Movilización y mineralización	2014	Alguna evidencia de mejoría de ganancia peso, y mineralización	Sin datos de riesgo o efecto a largo plazo
Aminoácidos precoz (<24 h) o tardía >12 h)	2013	Solo evidencia de balance nitrogenado positivo con precoz	Sin efectos claros en crecimiento desarrollo a largo plazo

Tabla 17-5. Esquema de alimentación según peso (en kg)

	< 1	1-1,5	< 1,5 enfermo	1,5 a 2 AEG	< 2 PEG
Edad de inicio aporte enteral (horas)	6-24 h	6-24 h	> 48 h	4 h	> 48 h
Volumen inicial mL/kg	10	20	10-20	30-60	20
Incremento diario (mL/kg) Fraccionamiento horario	10	20 c/2-3	10-20 c/2-3	30	20 c/3
Edad sugerida para el inicio de suplemento de Aá parenteral Aporte inicial de Aá (g/kg)	2-3 6 a 12 h 1,5-2	24 a 72 h 2 2	24 a 48 h 1,5	c/3 2 a5	2 a 5 días 2,0

El aumento de volúmenes debe ser gradual, entre 10 y 30 mL/kg/día, observando la tolerancia alimentaria: distensión abdominal, residuo, vómitos y cambios en las deposiciones. La presencia de residuo alimentario y mucoso o levemente teñido de bilis es habitual en los primeros días del EBP. El uso de protocolos de manejo de los residuos y el no desechar los residuos, que está parcialmente digerido, contribuye a alcanzar más rápido el aporte enteral. En la Figura 17-1 se describe un ejemplo de protocolo para el aporte enteral del EBP. Incluso actualmente muchos centros no miden los residuos gástricos rutinariamente, solo ante alguna sospecha clínica.

En los últimos años, se ha descrito mayor riesgo de ECN con aumentos rápidos del volumen, pero no se ha confirmado esta asociación en trabajos controlados, prospectivos y aleatorizados, pero que no incluyen un número significativo de prematuros extremos, que generalmente no toleran los aportes rápidos planeados.

En RN con RCIU, asfixia, poliglobulia, con alto riesgo de ECN precoz, se difiere la alimentación enteral por al menos las primeras 48 horas, pero es una práctica que está en revisión. En estos casos, el flujo mesentérico está alterado, pero no existen marcadores sensibles y específicos para un inicio seguro del aporte enteral.

La asistencia ventilatoria y el uso de catéteres umbilicales no contraindican el inicio del aporte enteral.

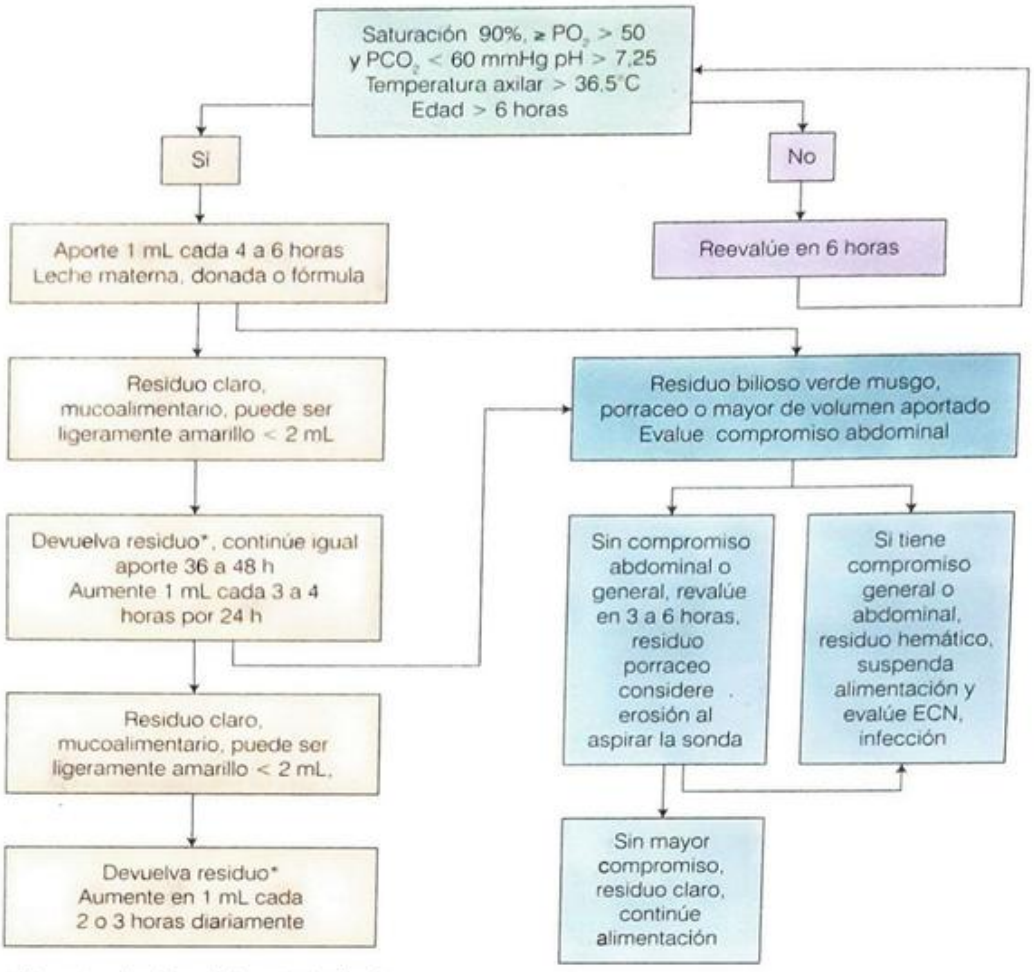
El aporte enteral se administra por sonda oro o nasogástrica en bolos cada 2 o 3 horas. Solo en caso de fracasar el aporte en bolos se prueba el aporte continuo. En el paciente crónico con DBP, la alimentación continua permite disminuir el gasto energético y minimizar los problemas respiratorios. La alimentación yeyunal aumenta las complicaciones y mortalidad, solo está indicada en patología quirúrgica gastroduodenal.

Los procinéticos como eritromicina o cisaprida se han usado en caso de persistente intolerancia alimentaria, pero estudios controlados no han mostrado beneficios significativos. La cisaprida puede provocar prolongación del QT y aparición de arritmias, especialmente en el prematuro con retardo del crecimiento intrauterino, por lo que su uso ha sido discontinuado. Por su parte, la eritromicina en la edad neonatal se ha asociado a estenosis hipertrófica del píloro.

La succión no nutritiva parece favorecer el desarrollo de la succión, modula la motilidad gastrointestinal, estimula la vasodilatación mesentérica posprandial y algunos estudios muestran mayor ganancia de peso.

En la Tabla 17-3 se muestran la composición de las leches para el prematuro. Las fórmulas cubren, en general, las

Figura 17-1. Ejemplo de protocolo de inicio de aporte enteral para el extremo bajo peso al nacer en primera semana.



* No reste el residuo del aporte indicado.

recomendaciones para los prematuros de 1.000 a 2.000 g al nacer, pero no son óptimas para el EBPN, especialmente si se encuentra en crecimiento recuperacional. Nuevas fórmulas altas en proteínas (más de 3 g /100 kcal) son más adecuadas para estos niños y fórmulas más concentradas para los EBPN con displasia broncopulmonar.

La leche materna del prematuro, pese su mayor contenido de proteínas a menor edad gestacional, tiene menor contenido de proteínas, calcio y fósforos que los necesarios para un crecimiento adecuado. De todas maneras, la leche de su propia madre es el alimento óptimo para los prematuros, ya que disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN), de infecciones intrahospitalarias, mejora el desarrollo intelectual, disminuye el riesgo y gravedad de la retinopatía del prematuro y de la displasia broncopulmonar. El uso de fortificantes de leche materna permite aprovechar las ventajas y minimizar el déficit nutricional de la leche materna para los prematuros.

La leche materna de su propia madre, adecuadamente fortificada en el MBPN, es la leche de elección para la alimentación del prematuro (Tabla 17-6).

Los fortificantes contienen proteínas, mineral y vitaminas con una baja cantidad de energía. Generalmente, se inicia a mitad de concentración por un par de días, para probar tolerancia, pero rápidamente se aumenta. La comparación de crecimiento con fórmulas y leche humana fortificada ha documentado mayor crecimiento con las fórmulas, con una mayor diferencia si se usa leche donada. La evaluación individualizada de la cantidad de proteínas y energía de la leche humana utilizada permite fortificar óptimamente y obtener un mayor crecimiento. La leche de madre de prematuro y la leche donada tienen una importante variabilidad del contenido de proteínas y energía total. Actualmente, se dispone de equipos de neflectrometría infrarrojo que permiten realizar este análisis en las unidades de Neonatología. El uso del crematocrito, con una muestra de leche en capilar, centrifugada y medida porcentualmente, permite fácilmente tener una estimación de energía, pero el factor más limitante es el contenido de proteínas, por lo que su utilidad es limitada. Vigilar el crecimiento y controlar el nitrógeno ureico (NU) es fundamental, ya que si el crecimiento disminuye y el NU es

Tabla 17-6. Contenido de leche materna con fortificante (100 mL de mezcla)

	Leche materna pretérmino	Similac® Fortificante 4 sobres	FM85® 5 g	M J Enfamil® fortificante polvo 4 sobres	S26 GOLD® HFM 4 g	Nutriprem® 2 sobres	MJ Enfamil® fort. líquido 20 mL + 80 LM	Prolact® 20 mL + 80 LM
Energía (kcal)	67	81	85	81	82	83	82	81
Proteínas (g)	1.4	2.4	2.6	2.5	2.4	2.2	2.5	2.3
Carbohidratos(g)	6.64	8.4	10.5	7	9.0	9.64	7	7.1
Lípidos (g)	3.89	4.25	3.55	4.89	4.05	3.89	4.99	4.6
Proteínas por 100 kcal	2.08	2.96	3	3.08	2.92	2.91	3.04	2.84
Sodio (mg)	24.8	39.8	55	40.8	42.8	34.8	38.3	32
Potasio (mg)	57	120	102.5	86	84	65	79.5	57
Calcio (mg)	24.8	141.8	85	114.8	114.8	88.8	82.8	98
Fósforo(mg)	12.8	79.8	50	62.8	57.8	56.8	44.3	51
Hierro (mg)	0.12	0.45	1.55	1.6	0.12	0.12	1.76	0.2
Zinc (mg)	0.34	1.3	1	1	0.58	0.74	0.96	0.74
Vitamina D (µg) (UI)	0.05 (2)	3 (119)	3.2 (128)	3.8 (152)	7.5 (302)	5 (202)	4.7 (188)	0.7 (28)
Vitamina A (µg) (UI)	390 (117)	983 (295)	1 241(372.5)	1 338 (401)	1 290 (387)	823 (247)	1 160 (348)	450 (135)

Tabla 17-7. Indicaciones de uso para leche materna en el prematuro

- Iniciar extracción en primeras 6 a 12 horas de nacido.
- Extracción manual o en bomba (extrae mayor volumen), con medidas de asepsia.
- Vaciamiento frecuente, mínimo 6 veces al día.
- Vigilar volumen de producción, indicador galactogogos y aumentar frecuencia de extracción.
- Leche materna de su propia madre, fresca (menor de 6 horas), refrigerada (72 horas) o congelada (3 meses).
- Leche materna donada refrigerada o congelada, solo si es pasteurizada.
- Usar leche en la secuencia de extracción.
- Con 50 a 100 mL/kg/día añadir fortificantes que aportan proteínas, minerales y energía adicional.
- Fortificar según composición de leche y/o según crecimiento y nitrógeno ureico plasmático.
- Homogenizar la mezcla antes de la administración.
- Contacto piel a piel y succión al pecho en cuanto sea posible.
- En el menor de 27 semanas con madre CMV (+): congelada a -20 °C por 72 horas o pasteurizada para inactivar el CMV.

menor de 8, requiere aporte de proteínas adicionales, incluso sobre el fortificante.

Las recomendaciones para el uso de LM extraída se detallan en la Tabla 17-7.

LACTARIO

La leche materna (LM) de la propia madre se usa fresca, refrigerada o congelada.

Banco de leche: la leche donada se ha establecido como la siguiente alternativa para la alimentación del MBPN, adecuadamente fortificada. Contiene menos proteínas, inmunoglobulinas y sodio que la leche de la madre del prematuro, pero mantiene gran parte de las ventajas de la leche humana en disminuir riesgo de morbimortalidad. Requiere de una organización para realizar selección de donantes, recolección, almacenamiento, congelación, pasteurización, administración con trazabilidad de la leche utilizada. Los estudios de costo-beneficio muestran ventajas en implementar banco de leche. La red iberoamericana desarrolla grandes bancos de leche para alimentación de todos los recién nacidos y lactantes menores hospitalizados, lo que requiere una infraestructura importante.

Es básico contar con dadoras sanas, sin mayores factores de riesgo de infección, asegurar la calidad del proceso de almacenamiento, pasteurización y distribución. El riesgo de infección viral, que ha sido una preocupación, se evita completamente con la pasteurización a 62,5 °C por 30 minutos. Se inactiva el

virus de inmunodeficiencia humana, el citomegalovirus y los virus linfotrópicos, además de la flora bacteriana. La pasteurización afecta en forma variable las actividades biológicas. Principalmente disminuyen las propiedades bacteriostáticas y cierto grado de inmunoprotección.

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

El RN pierde peso en los primeros días de vida, por contracción del extracelular. La magnitud del descenso es variable. El RNT presenta un descenso fisiológico máximo del 10%. El RNMBPN puede perder hasta el 20% de peso, pero en ese caso también se pierde agua intracelular, en relación con el catabolismo por aporte insuficiente. En el EBPN la nutrición enteral y parenteral precoz ha reducido la magnitud de la pérdida de peso del 8% al 10% y el peso de nacimiento se ha recuperado precozmente, antes de los 10 a 15 días. Una vez que se recupera el peso de nacimiento, el RNT incrementa habitualmente 30 a 40 g/día. El prematuro incrementa peso en forma similar al crecimiento intrauterino, en 15 y 20 g/kg/día. El crecimiento recuperacional de 20 a 25 g/kg/ día puede presentarse con un depósito significativamente mayor de tejido adiposo.

Un alto porcentaje de RN de MBPN presenta peso, talla y perímetro cefálico por debajo del percentil 10 a las 36 semanas de edad posconcepcional, comparado con el crecimiento que hubieran obtenido si su desarrollo ocurre en útero, lo que se ha llamado restricción del crecimiento extrauterino o posnatal.

El crecimiento posnatal del prematuro es diferente en el corto plazo. Tiene un mayor depósito relativo de grasa corporal; el crecimiento lineal y la mineralización ósea se retrasan, pero en general se recuperan durante el primer año de vida, demorándose más los prematuros que han presentado restricción del crecimiento intrauterino.

El realizar un seguimiento del crecimiento en peso, talla y perímetro cefálico utilizando las curvas de crecimiento intrauterino y extrauterino permite identificar pacientes con problemas que no estén creciendo según lo esperado, lo cual es muy frecuente hasta las 40 semanas de edad corregida en el pretérmino de extremo bajo peso al nacer.

A partir de estimaciones de crecimiento fetal y el crecimiento observado en niños prematuros, se sugiere una tasa de crecimiento "óptimo" de 18 a 20 g/kg/día en peso, 1,1 a 1,4 cm/semana en talla y 0,9 a 1,1 cm/semana en circunferencia craneana. Medir el patrón de crecimiento a lo largo del tiempo usando las curvas de Fenton (www.ucalgary.ca/fenton/2013chart) permite observar la evolución en percentiles semana a semana, según sexo. También es importante considerar la composición corporal en la evaluación nutricional, que en centros neonatales con investigación en nutrición se realiza con pletismografía con equipo PPod©, muy fácilmente. Mantener una vigilancia en el peso y talla, como índice ponderal permite una observación general.

Las expectativas de crecimiento recomendado y el control de laboratorio sugerido se describen en la Tabla 17-8.

Tabla 17-8. Evaluación nutricional del RNMBPN en etapa de crecimiento durante la hospitalización

Control de parámetros antropométricos. Expectativas de:
Descenso de peso: 8%-12% del PN
Incremento de peso: 18-20 g/kg/día
Mantener en percentil alcanzado con peso a los 3-4 días
Incremento de talla: 1 cm/semana
Incremento de perímetro craneano: 0,8-1 cm/semana
Control de parámetros de laboratorio, cada 7 a 15 días:
Natremia
Serie roja
Fosfatasas alcalinas
Fosfemia
Calcemia
Estado ácido-base
Nitrógeno ureico mantener entre 8 y 15 mg/dL

NUTRICIÓN PARENTERAL

La alimentación parenteral (NP) ha contribuido a mejorar la sobrevida de los prematuros extremos y de los RN con malformaciones gastrointestinales o complicaciones quirúrgicas. La alimentación parenteral parcial o suplementaria se utiliza para reducir el balance nitrogenado negativo propio de los primeros días y evitar el agotamiento de los depósitos de nutrientes, generalmente complementando el aporte enteral durante el primer período de la vida. La alimentación parenteral total es el reemplazo completo del aporte enteral, para obtener un crecimiento adecuado, generalmente en relación con problemas gastrointestinales quirúrgicos.

El inicio precoz de solución glucosada por vía iv permite mantener la homeostasis de la glucosa. El aporte temprano de aminoácidos asociado a un aporte suficiente de energía y micronutrientes permite alcanzar balance nitrogenado positivo y reiniciar crecimiento.

La Tabla 17-1 presenta recomendaciones de calorías, proteínas, carbohidratos, lípidos, electrólitos y elementos trazas esenciales para el recién nacido de diferente peso al nacer, en cuanto a administración parenteral y enteral, en diferentes etapas de desarrollo.

Energía. El aporte de 60 kcal/kg/día cubre la energía necesaria para mantención y 80 a 90 kcal/kg permiten un crecimiento adecuado. El aporte máximo es de 120 cal, con una tolerancia máxima de 18 g de hidratos de carbono y 4 g de lípidos más el aporte de proteínas. Este aporte está asociado a mayores complicaciones metabólicas, por lo que solo se utiliza en RN con NP total, en período de crecimiento, sin complicaciones metabólicas ni infecciosas.

Glucosa. La glucosa es la principal fuente de energía por vía parenteral. Provee 3,4 cal/ kg. Habitualmente la glucosa aporta alrededor del 40% al 50% de las calorías totales. Si

Tabla 17-9. Composición porcentual de lípidos en mezclas de lípidos intravenosos y contenido de fitoesteroles

	Intralipid® 20%	MCT/LCT® 20%	SMOFlipid® 20%	Clinoleic®	Omegaven®
MCT		50	30		
Saturados	17	7	12	16	2 - 10
Monoinsaturados	24	12	25	62	6 - 13
Ácido linoleico	50	27	18	17	1 - 7
Omega 3	7	4	15	2.23	28 - 58
Relación n-6 n-3	7:1	7:1	2,5:1	7:1	1:8
Fitoesteroles mg/L	348	NP	48	327	0

bien mayores cantidades de carbohidratos pueden estimular la secreción de insulina, fundamental para el crecimiento, el exceso puede determinar mayor depósito de lípidos, mayor producción de CO_2 y pudiera tener algún papel en el mayor riesgo de colestasia. El aumento de la carga debe ser gradual, de 2 a 3 mg/kg/min cada 12 a 24 horas, para evitar hiperglicemia. Se recomienda una carga inicial de 4 a 6 mg/kg/min. En la administración de NP por vía periférica debe cuidarse la osmolaridad de la solución; se ha recomendado una máxima concentración del 12,5% de glucosa, con aminoácidos y electrólitos. Se ha recomendado no sobrepasar los 800 mOsm/L por vía periférica. Con vía venosa central se pueden alcanzar concentraciones más altas que permiten aportar hasta 18 g/kg/día.

La infusión continua de insulina se ha utilizado en casos de hiperglicemia, para mejorar la tolerancia a la glucosa, el aporte energético, estimular el anabolismo y el incremento ponderal, para lo cual considere uso de:

- Bomba de infusión de microgoteo con set de infusión micropore.
- Purgar por 20 minutos el sistema de infusión con una solución que contenga 5 U/ mL.
- Preparar a continuación una solución de insulina de 0,05 U /mL e infundir una dosis inicial de 0,01 U/kg/hora que se puede aumentar progresivamente hasta 0,1 U/ kg/hora.
- Monitorización estricta de glicemia por el riesgo de hipoglicemia.
- Suspender infusión con glicemia menor de 180 mg/dL.

Lípidos. El uso de alimentación parenteral sin lípidos produce una rápida deficiencia de ácidos grasos esenciales, elevándose la relación de ácidos grasos plasmáticos no esenciales/esenciales en 5 a 6 días.

Soluciones de lípidos. Las partículas de lípidos intravenosos son similares en tamaño a los quilomicrones, y la hidrólisis de su centro de triglicéridos es realizada por la actividad de la lipasa lipoproteica de la superficie intratelial de los capilares. La actividad de la lipasa lipoproteica puede ser estimulada por la infusión continua de dosis bajas de heparina (0,2 U/mL). Las soluciones de lípidos contienen 1,2 g por dL de fosfolípidos de soya o yema para emulsionar, y 2,25 g/dL de glicerol para evitar hiposmolaridad; 20% de triglicéridos y 20 kcal por mL. En el organismo, los fosfolípidos pobres en triglicéridos se constituyen en liposomas. La tolerancia a los lípidos disminuye a menor edad gestacional, en casos de retardo de crecimiento intrauterino y en situaciones de disfunción hepática y sepsis. La óptima utilización de los lípidos requiere carnitina para su transporte a la mitocondria, la que puede ser insuficiente en los niños de MBPN, y en casos de nutrición parenteral exclusiva, prolongada. Las mezclas de lípidos pueden ser de soya o combinadas con triglicéridos de cadena media (TCM), con oleico y aceite de pescado. Los TCM no requieren de carnitina y entran fácilmente a la mitocondria para su oxidación. El oleico aporta monoinsaturados y permite disminuir la cantidad de ácido linoleico de la soya. Un buen balance de ácidos grasos esenciales, de las series omega 6 y omega 3, es importante para un equilibrio en la producción de prostaglandinas, leucotrienos, prostanoides, con funciones inmunomoduladoras y vasorreactivas. El marcado predomino de omega 6 en las soluciones de soya, aun en uso en algunas regiones potencia un estado proinflamatorio que ha influido en el mayor riesgo de colestasia, retinopatía del prematuro y displasia broncopulmonar, lo que se reduce con mezclas más balanceadas. La presencia de DHA en estas últimas es importante por su rol de promoción de la reparación tisular con resolvinas y protectinas cuyo rol en el SNC podría ser importante, reduciintra daño neuronal y glial secundario (Tabla 17-9).

Los efectos adversos de los lípidos son evidentes cuando se producen accidentes con infusiones rápidas, produciéndose hiperviscosidad, hiperglicemia, aumento de la resistencia vascular pulmonar, hipertrigliceridemia, fiebre e irritabilidad. Los RN con RCIU, mayor prematurez e infección tienen más riesgo de presentar aumentos de triglicéridos, los niveles seguros son controversiales, mantener bajo 250 mg/dL es una recomendación prudente. Niveles ligeramente mayores deben evaluarse frente a la disminución del aporte nutricional de la parenteral y sus consecuencias.

Indicación. Los lípidos, especialmente los balanceados pueden iniciarse el primer día de vida con 1g/kg/día. El inicio gradual, con incrementos de 1 g/kg/día, permite evaluar tolerancia; la administración en 24 horas es mejor tolerada. El aporte máximo es de 4 g/kg/día, utilizándose habitualmente 3 g/kg/día. En presencia de niveles críticos de bilirrubina (cercanos a exsanguineotranfusión) se recomienda reducir por el riesgo de desplazamiento de la albumina, pero no se han documentados casos de impregnación nuclear atribuible a los lípidos intravenosos.

Proteínas. Las proteínas se aportan como soluciones de aminoácidos (AA) cristalinos.

Las soluciones especiales para RN son las más adecuadas para la nutrición neonatal. Si no se dispone de aminoácidos neonatales, es preferible usar las mezclas pediátricas con mayor contenido de aminoácidos ramificados y arginina y, por último, las mezclas de AA diseñadas para adultos.

Las soluciones disponibles para el RN están diseñadas basándose en el aminograma plasmático de un RN de término a la edad de 1 mes, 2 horas posprandial, sano, con lactancia materna. Este estándar tiene algunas limitaciones para los prematuros extremos, que presentan estrés infeccioso o quirúrgico, inmadurez renal, hepática y, además, el aminograma no solo es el resultante de la leche ingerida sino que también suma el efecto de la síntesis y metabolización de aminoácidos en el enterocito y el hígado.

Además de los 10 AA esenciales de la infancia, la arginina, glutamina y los aminoácidos ramificados son considerados condicionalmente indispensables para pacientes con estrés. La arginina es sintetizada por el enterocito, tiene un rol inmunológico y es sustrato para síntesis de óxido nítrico, existiintra estudios que muestran niveles plasmáticos de arginina disminuidos en RN con hipertensión pulmonar y en neonatos que inician una enterocolitis necrotizante. La glutamina es el aminoácido más abundante en el músculo y plasma en adultos, es un sustrato energético importante de las células en rápida replicación: enterocito, linfocito, macrófago, médula ósea y, además, juega un rol en la síntesis de ácidos nucleicos y glutatión. Las mezclas de NP no contienen glutamina por su inestabilidad en solución acuosa. Existen preparados de péptidos de glutamina con indicación en pacientes con intestino corto. La leucina estimula síntesis e inhibe degradación proteica en músculo aislado; aún no existe evaluación en neonatos, pero se plantea que un aporte alto de aminoácidos ramificados podría revertir el catabolismo muscular asociado a infección u otro tipo de estrés. Los aminoácidos ramificados son degradados en la célula muscular para convertirse en sustrato energético y son deaminados y transaminados para producir glutamina y alanina que salen del músculo y se utilizan en hígado para la síntesis de proteínas de fase aguda y neoglucogénesis. Un aporte insuficiente de aminoácidos aromáticos dificultará la síntesis de proteínas de fase aguda, aumentando la degradación muscular para mantener síntesis, ya que muchas de las proteínas de fase aguda contienen mayores cantidades de aminoácidos aromáticos y cisteína que las proteínas del músculo esquelético. La cisteína también es considerada un aminoácido esencial para el neonato, precursor de glutatión, sin embargo, no está presente en las fórmulas de aminoácidos parenterales por su inestabilidad. El aporte de 120 mg/kg normaliza los niveles plasmáticos y acidifica la solución, permitiintra incrementar el aporte de calcio-fósforo, pero produce acidosis metabólica que obliga al uso simultáneo de acetato de sodio.

Indicaciones. La cantidad de proteínas necesarias en la alimentación parenteral dependerá del momento de evolución, si el RN está en adaptación o crecimiento, si se encuentra sano o enfermo y del aporte de energía no proteica. Es importante establecer un balance nitrogenado positivo precozmente en el MBPN, con 1,5 a 3 g/kg/día desde el inicio. En el EBPN su inicio no debiera retrasarse más de 6 horas. En el período de crecimiento, con alimentación parenteral total, se requieren hasta 4 g/kg/día en el EBPN y 2,5 g/ kg/día en el RNT, con buenas condiciones nutritivas previas.

Se recomienda iniciar aminoácidos según Tabla 17-5, aumentando gradualmente. El uso precoz de una mezcla adecuada de AA mejora la tolerancia a los carbohidratos, al estimular la insulina, permitiintra aumentar el aporte energético, reduciintra el catabolismo proteico y las pérdidas de energía endógena. Por esto, al iniciarse AA, debe aumentarse el aporte de glucosa en 2 a 3 mg/kg/min o no disminuirlo si previamente existe una hiperglicemia leve. La relación proteína energía puede ser mayor en la primera semana, pero posteriormente debe aportarse alrededor de 25 kcal no proteica por cada gramo de proteína.

Minerales

Calcio y fósforo. El aporte de fósforo es esencial cuando se inicia el aporte de aminoácidos para permitir su incorporación a la célula junto con las proteínas. La mantención de una mineralización ósea adecuada requiere un aporte proporcional de calcio, considerando la infusión intravenosa directa, la relación calcio-fósforo debe ser de 1,3:1 en mg o 1:1 en mmol. En la primera semana, en prematuro extremo, especialmente con RCIU con aporte alto de aminoácidos, la relación calcio y fósforo podría ser hasta 1:1,6 en mmol, de manera de evitar el riesgo de hipofosfemia con hipercalcemia que se ha observado. En un niño en crecimiento con alimentación parenteral exclusiva, es difícil la provisión de la cantidad adecuada para una óptima mineralización, dado el riesgo de la precipitación de Ca y P en la mezcla parenteral si se aporta la cantidad requerida. La solubilidad de estos minerales aumenta a menor pH de la solución, a menor concentración de calcio, fósforo, magnesio y a mayor concentración de glucosa y de aminoácidos, dependiintra también de la composición de estos. La solubilidad disminuye a mayor temperatura y con el tiempo de preparado. Mientras dure la alimentación parenteral se puede lograr un buen aporte diario de calcio (60 a 90 mg/kg/día) y fósforo (45 a 70 mg/kg/día) mediante la adición de cisteína (20 a 40 mg/g de aminoácidos) que

baja el pH y mejora la solubilidad del Ca y P o mediante el uso de sales de calcio más solubles como el fosfato de calcio bibásico o soluciones orgánicas como el glicerofosfato de sodio (glycophos®). El glicerofosfato aporta 1mmol de fósforo y 2 mEq de sodio por mL, y es compatible con dosis clínicas de gluconato de calcio.

Los requerimientos de fósforo pueden aumentar después de las marcadas pérdidas que se producen en los estados hipercatabólicos. Al reiniciarse el crecimiento puede manifestarse la depleción de fósforo, con hipofosfemia. La deficiencia de P puede producir hipotonía, hipoactividad, compromiso general, prolongación de la ventilación asistida y aumenta el riesgo de sepsis tardía. La manera más adecuada de monitorizar individualmente el calcio y fósforo es procurando mantener niveles plasmáticos normales, una calciuria menor de 4 mg/ kg/día y una fosfaturia mayor de 1 mg/kg/día. En el EBPN la fosfemia debe controlarse al 2do y entre el 5to y 7mo. días al menos. El EBPN con restricción del crecimiento intrauterino nace con menores niveles de fosfemia y presenta una gran caída si recibe una parenteral habitual, por lo que se recomienda un aporte de Ca: P de 1:1 a 1:1,6 en mmol en los primeros días, modificando según control.

Magnesio. Es suficiente aportar 0,6 mg por cada 100 mL de solución.

Cloro. El aporte mayor de 6 mEq/kg/día puede producir acidosis metabólica, por desplazamiento del bicarbonato. El uso de acetato de sodio permite disminuir el riesgo de acidosis hiperclorémica o aportar base cuando hay consumo de esta.

Oligoelementos. Las soluciones de elementos traza no son equilibradas a los requerimientos del prematuro. Inicialmente, debe aportarse zinc y debe agregarse oligoelementos que aportan zinc, cobre, cromo, magnesio y eventualmente, selenio, según requerimientos de cobre y vigilando que la cantidad total de zinc sea la recomendada. La Tabla 17-1 muestra aporte de elementos trazas para el RN menor de 1.000 y 1.500 g, por período.

Vitaminas. Las vitaminas para uso intravenoso no están adaptadas a las necesidades neonatales ni menos del extremo bajo peso. Los preparados pediátricos son más adecuados, pero en general son insuficientes en vitaminas liposolubles y tienen exceso de vitaminas hidrosolubles que pueden acumularse por la inmadurez tubular del RN de BPN. El exceso de riboflavina en las soluciones puede jugar un papel en la génesis de productos fotooxidativos de aminoácidos o lípidos que son potencialmente tóxicos. En presencia de luz los preparados multivitamínicos disponibles son la principal fuente de peróxidos en nutrición parenteral.

Carnitina. En caso de NP prolongada sin aporte enteral se produce déficit de carnitina, con disminución de los niveles plasmáticos y menor oxidación de ácidos grasos. En el prematuro con más de 15 días sin aporte enteral se recomienda suplementar con carnitina 15 mg/kg/día iv. Si no hay carnitina iv se puede administrar por vía oral en la misma dosis.

Administración de las soluciones

La vía de administración puede ser el catéter umbilical, el catéter venoso central por vía percutánea y la vía periférica. El uso de la vía umbilical para la nutrición parenteral ha sido desaconsejado por el riesgo de complicaciones trombóticas e infecciosas. El uso de catéteres de silastic colocados percutáneamente por vena periférica hasta la vena cava es actualmente la forma más adecuada de realizar nutrición parenteral prolongada.

La bolsa de EVA multicapa filtra la luz ultravioleta y es poco permeable al oxígeno, por lo que disminuye el riesgo de oxidación y no contiene plastificantes solubilizables en la mezcla. Si no se dispone de bolsa multicapa, considerar mayores riesgos al usar lípidos y vitaminas, y la imperativa necesidad de cubrir la bolsa con funda de aluminio, proteger de la fototerapia y evitar la preparación anticipada, ya que los efectos oxidativos aumentan a mayor número de horas y a las menores temperaturas de la refrigeración.

Los filtros de 0,2 filtran bacterias y compuestos precipitados, pero no permiten el paso de lípidos. Los filtros de 1,2 pueden usarse para filtrar precipitaciones en las mezclas 3 en 1. El uso de filtros no es indispensable, pero disminuye el riesgo de pasaje de compuestos precipitados y eventualmente de infección.

La administración de lípidos puede realizarse separadamente de la mezcla glucosa-AA, mediante conexión en Y cerca de la zona de infusión, o en conjunto con la mezcla completa (tres en uno). Esta última preparación impide el uso de filtros bacterianos, solo puede usarse en soluciones con glucosa hasta el 18%, y limita el aporte de calcio y fósforo por riesgo de precipitación y de desestabilización de la emulsión. Por otra parte, tiene un papel minimizador de la flebitis producida por la solución parenteral, permite que las vitaminas liposolubles puedan ser administradas sin que se adhieran a los plásticos de las tuberías, minimiza los efectos de fotooxidación y requiere solo un sistema de infusión. Recientes reportes muestran disminución significativa de la mortalidad con el uso de mezcla 3 en 1, lo que plantea que sería la mejor alternativa de infusión.

Una vez con aporte enteral sobre 100 mL/kg/día, en general se suspende la parenteral. En caso de prematuros extremos con RCIU es conveniente mantener por varios días más aporte enteral y parenteral, ya que su nivel de absorción intestinal no es óptimo y sus requerimientos nutricionales son altos. Prolongar la parenteral por 7 a 10 días con lento aporte de enteral en este período evita deterioro del crecimiento que frecuentemente se observa en estos casos.

Complicaciones

Complicaciones técnicas. Filtración con grados variables de lesión tisular, incluso necrosis, trombosis, oclusión, embolia, migración del catéter, extravasación, colección de solución parenteral en pleura o pericardio.

Complicaciones infecciosas. La nutrición parenteral se ha asociado con un significativo aumento de las infecciones por *Staphylococcus epidermidis* y *Candida*. El uso de infusiones de lípidos, el catéter central prolongado y el uso indiscriminado de antibióticos se han relacionado con mayor riesgo de estas infecciones. El signo más precoz de infección durante la nutrición parenteral es la aparición de intolerancia a la glucosa, con glucosuria positiva. Las normas estrictas de asepsia, la preparación bajo flujo laminar, en circuito cerrado, el disponer de una vía de acceso exclusiva para NP y la manipulación por profesionales capacitados permiten disminuir el riesgo de infección.

Complicaciones metabólicas (ver Tabla 17-10 sobre frecuencia de controles):

- **Hiperglicemia, hipoglicemia.** La suspensión brusca de una solución parenteral es la principal causa de hipoglicemia. En caso de necesitar suspender o realizar parenteral cíclica en un paciente establemente mantenido en alimentación parenteral, debe disminuirse la carga inicial en el 25% cada 30 minutos, de manera de suspender la solución en 1,5 a 2 horas. Al reiniciar, el mismo esquema permite disminuir el riesgo de hiperglicemia.
- **Exceso o déficit de minerales.** Controlar periódicamente y ajustar según resultados y condiciones patológicas.

Tabla 17-10. Controles de laboratorio durante nutrición parenteral

Examen	Frecuencia inicial	Estabilizado
Glucosuria	c/8 a 12 h	c/24 h
Glicemia	diario	1-2 veces / semana
Gases	diario	1 vez / semana
Electrólitos	c/24 a 48 h	1 vez / semana
N ureico	2 veces / semana	1 vez / semana
Triglicéridos	aumento de carga	c/7 a 15 días
Calcemia	2 vez / semana	c/7 a 15 días
Fosfemia	2 vez / semana	c/7 a 15 días
Fosfatasas alcalinas	quincenal	c/7 a 15 días
Amonio	1 vez / semana	Si es necesario
Bilirrubina D y T	semanal	semanal
Albúmina	quincenal	Si es necesario
Transaminasas	quincenal	c/ 15 días
Cupremia	si hay colestasia	
Magnesemia	quincenal	Si es necesario

- **Hipofosfemia precoz:** con alto aporte de aminoácidos, inadecuado aporte de calcio y fósforo, especialmente con RCIU. Se observa hipofosfemia con hipercalcemia que puede afectar clínicamente el tono y fuerza muscular; prolongar la ventilación mecánica y aumentar el riesgo de sepsis.
- **Elevación de la uremia, hiperamonemia.** Reducir aporte de proteínas, pero que asegure crecimiento en talla.
- **Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.** El nivel seguro de triglicéridos plasmáticos es tema de discusión. El nivel de 150 mg/dL es el valor normal en ayunas. Si el paciente está con infusión continua de lípidos se considera 250 mg/dL como el límite tolerable. Valores mayores de triglicéridos por sobre estos niveles se observan frecuentemente en prematuros extremos, generalmente por inestabilidad metabólica del niño, sepsis y es importante tener protocolo de manejo para evitar suspensión total del apoyo parenteral, lo que conduce a aumentar los riesgos nutricionales. No hay conceso internacional sobre el manejo de los triglicéridos leve a moderadamente altos (250-450). De hecho, prematuros en seguimiento con lactancia materna exclusiva presentan hipertrigliceridemia, cuyo manejo y etiopatogenia no se ha determinado. Niveles altos de triglicéridos interfieren in vitro con determinaciones de laboratorio como la natremia, calcemia, bilirrubinemia y saturación de hemoglobina.
- **Acidosis generalmente hiperclorémica.** Debe disminuirse el aporte de cloro y reemplazar el cloruro de sodio por acetato de sodio. El uso de cisteína contribuye a la acidosis y aumenta los requerimientos de acetato.
- **Enfermedad metabólica ósea del prematuro** (Capítulo 19: *Trastornos del calcio, fósforo y magnesio*).

Enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral. Es una complicación que se presenta de preferencia en los prematuros con NPT prolongada y cirugía digestiva. Su incidencia ha disminuido con el mejor balance de nutrientes, el uso de soluciones de AA diseñadas para RN y el uso de mezclas de lípidos balanceadas. Constituye un daño hepático heterogéneo con colestasia, esteatosis, fibrosis y excepcionalmente progresa a la cirrosis. Se manifiesta por un aumento lentamente progresivo en los niveles de bilirrubinemia directa y un leve a moderado aumento de transaminasas y fosfatasas alcalinas. La alteración más precoz es el aumento de los ácidos biliares. Aunque su etiopatogenia es multifactorial, un gran responsable parece ser la disfunción del tracto gastrointestinal (cirugía intestinal, ayuno prolongado, menor secreción de péptidos que estimulan secreción y motilidad, sobrecrecimiento bacteriano y translocación), infección, prematurez, duración, calidad y nutrición parenteral: cantidad y calidad de aminoácidos y lípidos intravenosos, concentración de fitoesteroles que son hepatotóxicos.

Para minimizar el riesgo de colestasia se recomienda:

- Usar soluciones de aminoácidos adaptadas para el RN, con aporte de taurina, glutamina, evitando el exceso de AA aromáticos fenilalina y tirosina.

- Usar mezclas de lípidos balanceadas.
- Mantener una relación de proteína energía de 1 g para 25 kcal no proteicas después de la semana de vida.
- Promover el uso de ácidos grasos n-3 (EPA y DHA), que favorecen los procesos antiinflamatorios.
- Controlar el aporte excesivo de glucosa.
- Usar antibacterianos no absorbibles por vía oral para la sobreproliferación bacteriana intestinal.
- Iniciar el aporte enteral, aunque sea mínimo, lo más precozmente posible.
- Cuidados de enfermería de catéteres y vía parenteral para disminuir riesgo de sepsis

Una vez que se presenta la colestasia:

- Reducir aporte de lípidos a 1 g /kg/día y usar solución de lípidos omega 3 (Omegaven®).
- Realizar nutrición parenteral cíclica (en prematuro mayor de 3 meses por riesgo de hipoglicemia).
- Eliminar el aporte de cobre y manganeso.
- Suspender nutrición parenteral en cuanto sea posible.

Otras. Además de los potenciales riesgos de los productos de peroxidación en la NP, la contaminación de soluciones con aluminio ha sido asociada a menor índice de desarrollo y compromiso de mineralización ósea a largo palo. Uso de soluciones de Gluconato de calcio en ampollas plásticas en vez de vidrio reduce significativamente la concentración de aluminio en la parenteral.

VIGILANCIA NUTRICIONAL

Es fundamental contar con un sistema de vigilancia nutricional, especialmente en unidades con muchos pacientes de MBPN. En los prematuros se ha mostrado que reducir la pérdida de peso inicial a no más del 10% peso, con un catabolismo precoz, recuperar el PN alrededor de los 9 a 12 días, iniciar un buen crecimiento posterior entre 15 y 22 g/kg/día, reducir las complicaciones, especialmente la infección y ECN, y reducir el porcentaje con peso bajo el percentil 10 para edad gestacional al alta, son aspectos fundamentales a vigilar.

BIBLIOGRAFÍA

Adamkin D. Radmacher P. Fortification of Human Milk in Very Low Birth Weight Infants (VLBW <1500 g Birth Weight) Clin Perinatol 2014; 41:405-21.

Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants 2014; 4:CD003959. doi: 10.1002/14651858.

Boullata J. Gilbert K. Sacks G, Labossiere RJ *et al.* A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing. JPEN 2014; 38:334-77.

Calkins KL. Venick RS. Devaskar SU. Complications Associated with Parenteral Nutrition in the Neonate. Clin Perinatol 2014; 41: 331-45.

Colaizy T. Donor Human Milk for Preterm Infants What It Is, What It Can Do, and What Still Needs to Be Learned. Clin Perinatol 2014; 41: 437-50.

Embleton N, Morgan C, King C. Balancing the risk and benefits of parenteral nutrition for preterm infants: can we define the optimal composition? Arch Dis Child F & N 2015; 100:F72-5.

Embleton N, Simmer K. Práctica de la Nutrición Parenteral en lactantes con MBPN y PEBN. En: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet Basel, Karger, 2014; 110:177-89.

Fanaro S. Feeding intolerance en the preterm infant. Early Hum Develop 2013; 89:S13.

Kaempfen S. Trachsel D. Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2014; 22; 4:CD005387.

Leaf A. Dorling J. Kempley S. McCornick K *et al,* on behalf of the abnormal Doppler Enteral Prescription Trial Collaborative Group. Early or delayed enteral feeding for preterm growth restricted infants: a randomized trial. Pediatrics 2012; 129:e1260-68.

Maas C. Poets CF. Franz AR. Avoiding posnatal undernutrition of VLBW infants during neonatal intensive care: evidence and personal view in the absence of evidence. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;0: F1-F6.

Martin CR. Fatty Acid Requirements in Preterm Infants and Their Role in Health and Disease. Clin Perinatol 2014;41:363-82.

Mena P. Milad M. Vernal P. Escalante MJ. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Rev Chil Ped 2016;87:305-21.

Moraes Vignochi C. Silveira RC *et al.* Physical Therapy Reduces Bone Resorption and Increases Bone Formation in Preterm Infants. Am J Perinatol 2012; 29:573-78.

Morgan J. Young L. McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD001970.

Morgan J. Young L. McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD001241.

Moyer-Mileur LJ. Haley S. Slater H. Heachy S *et al.* Massage Improves Growth Quality by Decreasing Body Fat Deposition in Male Preterm Infants. J Pediatr 2013; 162:490-5.

Parker L. Neu J. Torrazza R. Li Y. Scientifically Based Strategies for Enteral Feeding in Premature Infants. NeoReviews. 2013; 14; e350.

Pfister K. Ramel S. Linear Growth and neurodevelopmental outcomes. Clin Perinatol 2014; 41:309-21.

Poindexter B. Estrategias para Abordar las Deficiencias de Crecimiento. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R (eds): Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2014;110; 228-238

Quigley M. McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; 4:CD002971.

Rochow N. Landau-Crangle E. Fusch C. Challenges in breast milk fortification for preterm infants. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2015, 18:276-84.

Senterre T. Práctica de la nutrición enteral en lactantes con muy bajo peso al nacer y peso Extremadamente Bajo al Nacer. En: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet Basel Karger 2014; 110:201-14.

Stephens BE. Vohr BR. Protein intake and neurodevelopmental outcomes. Clin Perinatol 2014; 41:323-29.

Trivedi A. Sinn JK. Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral n-utrition.Cochrane Database Syst Rev 2013 Jul 23; 7:CD008771

Uauy R. Koletzko B. Definición de las Necesidades Nutricionales de los Lactantes Prematuros. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R (eds): Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2014; 110: 4-10

Ziegler EE. Leche humana y suplementos para enriquecer la leche humana. En: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet Basel Karger 2014; 110:215-27.

LACTANCIA MATERNA

P. Mena N. • R. Uauy D.

18

La lactancia materna es la primera alternativa de alimentación tanto en el recién nacido de término (RNT) como en el prematuro.

VENTAJAS

Existe evidencia sólida de que la lactancia reduce tanto la mortalidad como el riesgo y la severidad de una variedad de enfermedades infecciosas, entre las que se encuentran: bacteriemia, sepsis, meningitis bacteriana, diarrea, infecciones respiratorias, enterocolitis necrotizante y otitis media. En la madre reduce el cáncer de mama premenopáusico, posmenopáusico, cáncer de ovario, artritis reumatoidea y produce espaciamiento de los embarazos. Existe evidencia probable de menor riesgo de infección urinaria, algunas leucemias infantiles, enfermedades inflamatorias del tubo digestivo, enfermedad celíaca y muerte súbita. Quienes amamantan tienen mejor desarrollo cognitivo y conductual, y menor riesgo de obesidad durante la niñez y en la edad adulta.

El contacto piel con piel y la lactancia inmediata, dentro de la primera hora después del parto, reduce la hemorragia de la madre por mejora retracción uterina, ayuda al RN a regular temperatura, conservar energía, mejor adaptación cardiopulmonar, reduce el llanto y a iniciar conductas de succión que favorecerán el establecimiento de una lactancia exitosa. Además, favorece el establecimiento del apego de la madre con su hijo, con efectos en el desarrollo temprano.

PRODUCCIÓN DE LECHE

En la segunda mitad del embarazo, las células del alvéolo inician la actividad secretora con un alza del RNAm para la síntesis de diversas proteínas de la leche y con la presencia de gotas de grasa intracelular en el epitelio de la glándula mamaria, esto constituye la lactogénesis I. Participan en este proceso durante la gestación: estrógeno, hormona de crecimiento, insulina, cortisol, lactógeno placentario, progesterona y prolactina. En esta etapa la producción de grandes volúmenes de leche, o lactogénesis II, está inhibida por los esteroides placentarios, particularmente la progesterona.

La prolactina, una de las hormonas claves para el establecimiento de la lactancia es sintetizada y liberada por las células lactotropas de la adenohipófisis y su liberación depende de un balance entre factores inhibidores como la dopamina, el GABA, y liberadores como la TRH, el péptido vascular intestinal y la angiotensina II y otros moduladores. La secreción de prolactina en el puerperio sigue un patrón bifásico con un alza en las 2 h siguientes al parto, baja al mínimo a las 9 h posparto, esto se mantiene por 24 h y luego aumenta en directa relación con la frecuencia de succión. Los niveles altos de prolactina se traducen en una mayor producción de leche luego de la depuración del estrógeno y progesterona placentaria, alrededor del 4to día posparto. Los niveles basales de prolactina descienden posteriormente y, por el estímulo de la succión del RN, se producen alzas de prolactina con un máximo a los 45 minutos y volviendo al nivel basal a las 3 h. El tabaquismo afecta los niveles basales de prolactina y la obesidad pregestacional los niveles postsucción del RN.

La prolactina estimula al RNAm para la síntesis de la lactoalbúmina en la célula alveolar y, por lo tanto, la síntesis y secreción de la lactosa, lo que atrae agua, generando el volumen de leche. Por otro lado, el vaciamiento de la leche depende de la ocitocina secretada por la neurohipófisis de la madre en relación con la succión del pezón por parte del RN. La leche fluye desde los alvéolos al ser exprimidos por las células mioepiteliales que los rodean. La contracción de estas fibras, o reflejo eyectolácteo, se relaciona con la liberación de ocitocina almacenada en la hipófisis posterior. La ocitocina es la hormona galactopoyética más importante y es indispensable para el vaciamiento de la leche durante el amamantamiento. El reflejo liberador de ocitocina ocurre, en promedio, 45 segundos después de la succión y no solo responde a los estímulos sensoriales y mecánicos del pezón-aréola, sino que también puede ser desencadenado por estímulos visuales, auditivos, táctiles (masajes) u olfatorios, llegando incluso a ser un reflejo condicionado y, a diferencia del reflejo de prolactina, este reflejo es bloqueado por estrés o dolor que produce liberación de catecolaminas. La secreción láctea de la mama depende tanto del control endocrino, regulado por prolactina (adenohipófisis) y ocitocina (neurohipófisis).

como del control autocrino, regulado por el vaciamiento de la mama y por el factor inhibidor de la lactancia (FIL). Este es el mecanismo fino, local, que regula la producción de cada alvéolo. Esta sustancia está presente en la leche, la que si no es vaciada detiene la producción de las células que rodean a ese alvéolo. Al vaciar, las células vuelven a responder a la prolactina y comienzan a producir nuevamente.

VOLUMEN DE LECHE

La obesidad materna pregestacional, cesárea electiva, diabetes gestacional, primípara, trabajo de parto prolongado, primera mamada después de las 2 h de nacer, anestesia peridural y dificultades del RN para acoplarse se asocian con el retraso en la bajada de la leche. El volumen de leche varía de un binomio a otro; inicialmente es muy bajo, con una mediana de 20 mL en las primeras 24 h y un rango de 0 a 180 mL, el aumento es gradual y entre 48 y 72 h la mediana es de 400 mL y el rango de 200 a 500. La frecuencia de succión y el vaciamiento son los factores más importantes para aumentar el volumen producido, pero también influyen el tabaquismo, la obesidad pregestacional, la desnutrición materna, la dieta hipocalórica, el estrés materno, los que disminuyen la producción de leche. A través de la succión y la remoción, o no del FIL, se regula el volumen adecuado a las demandas del niño. Con la remoción adicional, la mayoría de las madres aumentan la producción de leche, incluso a nivel de permitir alimentar adecuadamente a dos gemelos.

COMPOSICIÓN

La leche humana es un complejo y dinámico fluido que produce un crecimiento y desarrollo ideal. El calostro es producido en bajas cantidades por los primeros días y contiene componentes bioactivos incluyendo IgA secretoria, lactoferrina, leucocitos y factor de crecimiento epidérmico. Comparado con leche madura tiene menos lactosa, potasio y calcio, y altos niveles de sodio y magnesio. La cantidad de grasa varía según la etapa posnatal y el volumen producido, la leche de los primeros días es rica en proteínas y más baja en grasa, la leche madura al cabo de 3 a 4 semanas tiene entre el 3% y el 5% de grasa.

Componentes bioactivos. Los numerosos componentes bioactivos de la leche incluyen células (macrófagos, linfocitos y células primordiales), inmunoglobulinas, factores de crecimiento (epidérmico, vascular, neurotrófico, insulino símil, eritropoyetina y epidérmico protector de hipoxia), numerosas citoquinas e inhibidores de citoquinas, hormonas, oligosacáridos y mucina. Estos componentes juegan un rol fundamental en la protección antiinfecciosa y en la promoción del crecimiento y desarrollo.

Macronutrientes. La composición de macronutrientes varía entre las madres y a través de la lactancia pero en general se conserva entre poblaciones con marcadas diferencias de estado nutricional y dieta. Las proteínas están constituidas por α-lactoalbúmina, caseína, lactoferrina, lisozima, inmunoglobulinas, y habitualmente no contiene β-lactoalbúmina, responsable de alergia a la proteína de la leche. El 25% del contenido nitrogenado es no proteico constituido principalmente por: urea, aminoazúcares, péptidos menores y otros como carnitina, colina, glutamina, taurina, nucleótidos. La concentración de proteínas se reduce marcadamente durante las primeras semanas y en forma leve, bajando de 1,4 a 0,9 g/dL.

El contenido de lactosa (6,8 a 7,6 g/dL), el principal carbohidrato en la leche humana, es relativamente constante La lactosa incompletamente digerida provee sustrato a la flora intestinal, la que produce ácidos grasos de cadena corta que sirven de nutrientes del colon y favorecen un flora eubiótica. Fisiológicamente, esto se traduce en deposiciones ácidas con presencia de cuerpos reductores levemente positivos. Los oligosacáridos son de gran importancia biológica y tienen una concentración de 1 g/dL.

Los lípidos tienen una variada composición de ácidos grasos, que dependen de la dieta materna, pero la mayor concentración está dada por el ácido palmítico y oleico, cuya posición en los triglicéridos determina una mayor digestibilidad. La cantidad de grasa varía según la etapa posnatal y el volumen producido. A la vez, dentro de un episodio de lactancia, los primeros 3 a 5 minutos, la leche tiene una baja concentración de grasa, después de los 7 a 10 minutos la leche tiene una cantidad mayor de grasa.

Los ácidos grasos esenciales de cadena larga (más de 18 carbonos) como ácido araquidónico, AA, y docosahexaenoico, DHA, son fundamentales para las membranas de retina y SNC, y su concentración depende en parte de la dieta materna. La variabilidad de la cantidad de lípidos es amplia entre una y madre y otra, y depende de características de la glándula, de la dieta y del incremento de peso durante el embarazo. Los lípidos se excretan al final de la mamada, rodeados de membranas celulares y son determinantes de saciedad. La concentración varía entre 2 y 5 g/dL, con media de 3,6 g/dL.

La concentración de energía de la LM aumenta en el tiempo, por incremento de la concentración de lípidos y carbohidratos. La energía está determinada fundamentalmente por la cantidad de lípidos y varía entre 50 y 90 kcal/dL, con una media de 66 kcal/dL.

Micronutrientes. El sodio de la leche, mucho menor que en el plasma, es alto en el calostro y baja en la lactogénesis II, pero puede volver a aumentar en caso de pérdida de uniones estrechas entre las células del epitelio mamario, lo que ocurre en situación de inflamación o infección de la glándula, generalmente este aumento no persiste más de 5 días, salvo en presencia de un proceso inflamatorio persistente. La persistencia de lactogénesis I puede producir una hipernatremia, con aumento de temperatura, irritabilidad y aumento del tono muscular en el RN e hiperbilirrubinemia, que puede llegar a ser severa. La situación es más frecuente y precoz en condiciones de altas temperaturas ambiental que aumenten pérdidas insensibles.

El hierro de la leche está unido a la lactoferrina con importante rol antibacteriano. Su cantidad es baja, pero sería suficiente hasta el inicio de la alimentación complementaria a los 4 y 6 meses en los RNT que han recibido toda la reserva que le otorga una adecuada transfusión placentaria posparto con ligadura más tardía del cordón.

El Zn se excreta unido con una proteína de la membrana del glóbulo de grasa. La falta de excreción de Zn en la leche materna (LM) es una patología monogénica, que no afecta a la madre, pero produce déficit de Zn en el lactante, afortunadamente es de muy baja frecuencia.

El contenido de vitaminas puede depender de la dieta, pero es en general adecuado, excepto vitamina K y D. La vitamina K es muy baja, por lo que el RN recibe suplemento al nacer. La vitamina D también puede ser insuficiente, por lo que se recomienda suplementar al lactante con 400 a 1.000 UI diariamente. En el caso de una madre con dieta vegana sin suplementos, el déficit de vitamina B_{12} puede ser crítico con manifestaciones neurológicas desde los 3 a 4 meses.

ESTÍMULO Y MANEJO DE LA LACTANCIA

Para favorecer la lactancia posparto debemos preocuparnos de instruir a la madre o cuidadora del neonato para evitar: la succión oro-faríngea de rutina, colocar y supervisar al RN con su madre en contacto piel a piel, facilitar la succión al pecho tempranamente entre media y una hora de nacido, educar la forma adecuada de acoplar al pecho, ofrecer lactar a libre demanda las 24 h, evitar suplementos innecesarios, informar a la madre de las características del calostro, el descenso fisiológico de peso y las señales del RN. Para una lactancia exitosa hay que asegurar una buena técnica de amamantamiento según Figuras 18-1 y 18-2.

Figura 18-1. La madre se sienta cómoda, con la espalda apoyada e idealmente un cojín sobre su falda, apoya la cabeza del niño sobre el ángulo del codo. Sostiene la mama con los dedos en forma de C. La madre comprime por detrás de la aréola con sus dedos índice y pulgar para que cuando el niño abra la boca, al estimular el reflejo de apertura, tocando el pezón con sus labios, ella introduce el pezón y la aréola en la boca del niño. Así, su lengua masajea los senos lactíferos (que están debajo de la aréola) contra el paladar y así extrae la leche sin comprimir el pezón (porque este queda a nivel del paladar blando) y no provoca dolor.

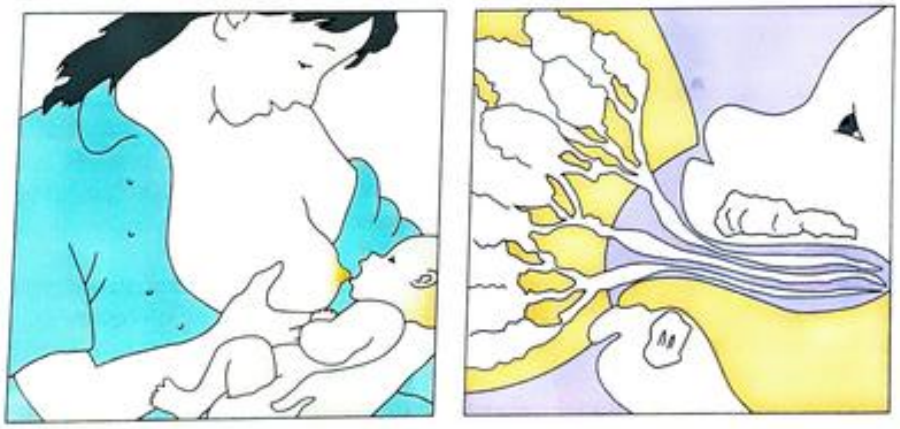


Figura 18-2. El niño enfrenta a la madre: abdomen con abdomen, quedando oreja, hombro y cadera del niño en una misma línea. Los labios están abiertos (evertidos), cubriendo toda la aréola. La nariz toca la mama. Si se puede introducir un dedo entre la nariz y la mama, quiere decir que el niño está comprimiendo el pezón y no masajeando la aréola.

Si un RN, sin mayores factores de riesgo de hipoglicemia, no puede ser amamantado precozmente, por condición materna o neonatal, no es necesario alimentarlo con un suplemento precozmente, salvo que se prevea un ayuno de 8 a 12 h. Es importante asegurar que la primera alimentación sea al pecho y evitar otras formas de alimentarlo(a).

El peso del RN permite monitorizar la ingesta y advertir una situación crítica de lactancia, por lo que se debe considerar cuidadosamente. Un descenso mayor al 5% en las primeras 24 h es poco probable que se deba a un problema de lactancia, descartando error de peso, por ello debe considerarse el aporte excesivo de líquidos intravenosos a la madre en el preparto, más de 200 mL por hora está asociado con pérdida de peso mayor de 5% en primeras 24 h. Pérdidas de peso de 4% a 5% el segundo y tercer día pueden deberse a hipoalimentación. El criterio de considerar anormal la baja mayor al 10%, debe ser en el contexto de aporte hídrico a la madre y la condición clínica. La baja de peso, sin elementos clínicos de alimentación inadecuada, no es indicación de suplemento lácteo, pero si hay factores de riesgo o evidencias clínicas de retardo de la bajada de leche o un RN muy hambriento, el RN requiere suplemento, al menos 2 a 3 veces al día hasta, que se obtenga adecuada producción de leche. Las curvas de evolución de peso posnatal varían en amplitud, lo que en parte se puede deber al manejo del trabajo de parto, anestesia y aportes de volumen a la madre. Si el trabajo de parto es menos intervenido los mayores descensos de peso no exceden el 7% al 8% del peso de nacimiento. Muchos niños se alimentan solo 4 o 6 veces en las primeras 24 h, aunque otros lo hacen más frecuente. En el día 2 la frecuencia aumenta de 8 a 12 veces en 24 h. La libre demanda debe mantenerse las primeras semanas hasta un establecimiento de la lactancia. Posteriormente, es posible acomodar horario, con flexibilidad, si la familia lo desea, de acuerdo a sus prácticas de crianza.

El dolor en los pechos es común en los primeros días. Disminuye con una buena postura, buen acople y retirando el pecho cuando el niño ya no succiona. La duración de la mamada es muy variable entre los binomios, una duración mayor a 30 minutos es poco eficiente, posteriormente se describen rangos de 12 a 60 minutos. Es frecuente que hayan dificultades de acople, por lo que el personal debe participar en las primeras posturas al pecho. Es poco frecuente que se presenten pezones planos no extensibles o pezones muy grandes para la boca del niño. En ese caso la extracción de leche, el uso de cubrepezón de silicona y moldeadores de pezón permite ir solucionando las dificultades gradualmente.

SITUACIONES ESPECIALES (RECIÉN NACIDOS CON DIFICULTADES DE MAMAR)

Hipotonía. El RN hipotónico, por ejemplo con síndrome de Down, requiere soporte a la cabeza y a la mandíbula (la mano en C en la mama, con el índice apoyando la mandíbula), estímulo kinésico de la función mandibular y uso de almohada para apoyar. Extracción inicial para facilitar bajada de leche y agarre del pezón, y eventualmente leche extraída con sonda al dedo hasta que mejore la succión.

El uso de sonda al dedo permite administrar leche extraída, rehabilitando la función motora oral o sin interferir con el proceso de succión al pecho. Se llena una jeringa con leche y se le adosa una sonda de alimentación con la punta cortada, de manera que tenga solo un orificio de salida. Entonces suavemente se va retirando el dedo de modo que el niño haga esfuerzos por mantenerlo en la boca, ya que le sale leche. Con su lengua envuelve el dedo, aún más allá que la encía inferior. Este es el patrón que le sirve para mamar. Cuando lo aprende, se pasa al pecho.

Hipertonía. Algunos niños tiene cierta hipertonía mandibular que requiere apoyo kinésico con ejercicios de succión, de manera que no aprete las encías y realice una buena presión negativa.

Labio leporino. Según la magnitud del compromiso, el niño con labio palatino puede succionar aceptablemente. A veces, hay que esperar prótesis palatina, la leche extraída con sonda al dedo se puede probar, pero a veces solo funciona el chupete largo o especial.

RN hospitalizado. La extracción de leche 6 a 8 veces al día mientras el RN está hospitalizado es fundamental. Las propiedades bacteriostáticas de la LM la hacen segura para el transporte desde el hogar, asegurando material estéril para el envase.

Prematuro tardío. Requiere una dedicación especial, por su alto riesgo de hipoalimentación al pecho, que puede asociarse con hipernatremia e hiperbilirrubinemia. Tiende a despertar con menos frecuencia, sus habilidades oromotoras son inmaduras, con succión débil, dificultades de acople y ciclos de succión-deglución-respiración inmaduros. Puede mostrar una alimentación aceptable el segundo y tercer día, pero posteriormente se cansa y se requiere suplementar con leche extraída, después de amamantar, con control antes de las 72 horas del alta.

Prematuro extremo y moderado (ver Capítulo 36: *Nutrición neonatal*). Existe evidencia creciente que la LM disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN), de infecciones intrahospitalarias, mejora el desarrollo intelectual, disminuye el riesgo y gravedad de la retinopatía del prematuro y de la displasia broncopulmonar en el prematuro extremo.

BIBLIOGRAFÍA

Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. Pediatr Clin North Am 2013; 60(1):49-74.

Bergmann RL, Bergmann KE, von Weizsäcker K *et al.* Breastfeeding is natural but not always easy: intervention for common medical problems of breastfeeding mothers - a review of the scientific evidence. J Perinat Med 2014; 42:9-18.

Chantry CJ, Nommsen-Rivers LA, Peerson JM. Excess weight loss in first-born breastfed newborns relates to maternal intrapartum fluid balance. Pediatrics 2011; 127:e171-e179.

Davanzo R, De Cunto A, Paviotti G *et al.* Making the First Days of Life Safer: Preventing Sudden Unexpected Postnatal Collapse while Promoting Breastfeeding. J Hum Lact 2015; 31(1):47-52.

Holmes AV. Establishing successful breastfeeding in the newborn period. Pediatr Clin North Am 2013; 60:147-68.

Johnston M, Landers S, Noble L, Szucs K. Breastfeeding and the use of human milk. Section on Breastfeeding AAP. Pediatrics 2012; 129:e827-41.

Kent J, Mitoulas L, Cregan M *et al.* Volume and Frequency of Breastfeedings and Fat Content of Breast Milk Throughout the Day. Pediatrics 200 6; 117:e387.

Ministerio de Salud. Manual de lactancia materna. Santiago: Minsal, 2010.

Neifert MR, Bunik M. Overcoming clinical barriers to exclusive breastfeeding. Pediatr Clin North Am 2013; 60:115-45.

Valdés V. Lactancia materna. En: Tapia JL, González A. Neonatología. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

HIPOGLICEMIA - HIPERGLICEMIA

M. J. Escalante R. • P. Mena N. • C. Toro J. • R. Uauy D.

19

ADAPTACIÓN NEONATAL

Los niveles intrauterinos de glucosa en vena umbilical varían entre 3 y 5 mmol/L (54 a 90 mg/dL), con los menores valores a mayor edad gestacional.

Al nacer, la interrupción de la transferencia placentaria de glucosa impone la necesidad de cambios hormonales, en los receptores y en la actividad enzimática, que permitan movilizar la glucosa endógena. El aumento de epinefrina, glucagón, hormona de crecimiento, y la disminución de la insulina permitirán movilizar la glucosa vía glicogenólisis, neoglucogénesis, activar la lipogénesis y la cetogénesis. De este modo un RN sano presentará una disminución fisiológica de la glicemia en las primeras 2 horas de vida, que se estabiliza por la respuesta glicogenolítica en las siguientes horas; en la medida que el glucógeno hepático se consume, la neoglucogénesis desde lactato, glicerol, alanina y otros aminoácidos, a las 12 horas, y posteriormente la movilización de ácidos grasos y la producción de cuerpos cetónicos, permiten mantener los niveles de glicemia. Los transportadores de glucosa (Glut) permiten ingreso de glucosa y Glut 1 y Glut 3 se distribuyen diferencialmente a nivel cerebral y tienen diferente afinidad por la glucosa. La alteración del complejo mecanismo de regulación del metabolismo de glucosa posnatal de los depósitos prenatales y de la capacidad de movilizarlos puede determinar hipoglicemia o hiperglicemia.

HIPOGLICEMIA

La definición de hipoglicemia sigue siendo un tema muy discutido, pero hay cierto consenso en considerar **niveles operacionales** para hipoglicemia: en 36 mg/dL (2 mmol/dL), para las primeras horas de vida, y 45 a 47 mg/dL posteriormente (2,5 mmol/dL), en recién nacidos asintomáticos. Si bien el nivel de límite debería corresponder a la concentración más baja de glucosa que, en combinación con otros combustibles metabólicos, permite una función cerebral normal, no hay suficientes evidencias al respecto. Estudios que reportaron secuelas en prematuros con niveles menores de 47 en los primeros 10 días, no se han confirmado en otros estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo. Existen recomendaciones recientes desde endocrinología, que plantean un punto de corte entre 55 y 65 mg/dL de glucosa plasmática. Estos niveles requieren de muchos controles, hospitalizaciones con separación de la madre e interrupción de lactancia que no tienen evidencia en estudios de seguimiento e incluirían el sobrediagnóstico de muchos casos con adaptación fisiológica.

La presencia de síntomas de hipoglicemia con un valor de glicemia bajo, con recuperación de los síntomas al subir los niveles de glicemia debe considerarse como hipoglicemia (tríada de Whipple). En caso de ausencia de síntomas, al menos dos valores bajos se consideran para el diagnóstico de hipoglicemia.

La medición de glucosa presenta variaciones significativas según la técnica empleada. Las cintas de micrométodo realizan la determinación de glucosa en sangre. Permiten una lectura aproximada, con dispersión variable y debe considerarse que es en sangre y no en plasma, por lo que los valores son el 10% a 15 % menores que una glicemia concomitante, variando según el hematocrito. La muestra para glicemia (glucosa plasmática) debe ser procesada en forma inmediata o adecuadamente conservada en frío. El método de glucosa oxidasa es el estándar adecuado, actualmente disponible en microtest para realizar en la misma unidad.

La medición de glucosa continua a nivel intersticial ha sido desarrollada, pero no hay normativas para su uso clínico.

Importancia. La mayor importancia está dada por ser una causa prevenible de daño neurológico y de severas secuelas del SNC.

Los factores de riesgo prenatal son: madre diabética, hipertensa, enfermedad hemolítica por Rh, uso de betaagonistas y agentes hipoglicemiantes orales. Los neonatales son: prematurez, retardo de crecimiento intrauterino, asfixia perinatal, poliglobulia, hipotermia, infecciones, malformaciones cardíacas de bajo flujo y las alteraciones endocrinas y metabólicas. En un grupo de alto riesgo, la frecuencia de hipoglicemia es del 8,6% (Tabla 19-1).

Sintomatología

La sintomatología es vaga e inespecífica. Inicialmente corresponde a descarga adrenérgica: temblores e irritabilidad.

Tabla 19-1. Factores de riesgo de hipoglicemia en prematuros y en RCIU

Reducción de depósitos de glucógeno hepático
Reducción de depósitos de lípidos
Aumento de masa cerebral: corporal con mayor consumo de glucosa
Hiperinsulinismo
Inmadurez de enzimas hepáticas
Reducción de la expresión de glucosa-6 fosfatasas
Reducción de la cetogénesis
Falla de la contrarregulación, en aumento de adrenalina
Hiperviscosidad

El compromiso de órganos específicos determina la sintomatología posterior: hipotonía, hiporreflexia, hiporreactividad, rechazo alimentario, inestabilidad térmica, apnea, crisis de cianosis, convulsiones, coma e insuficiencia cardíaca. Un síntoma patognomónico es el movimiento ocular rotatorio, pero es infrecuente y se observa en hipoglicemia muy severa.

Fisiopatología

La homeostasis de la glucosa en el SNC depende de la concentración de la glucosa, del flujo sanguíneo cerebral y del transporte hematoencefálico. Cuando hay una caída en la concentración, se produce un aumento compensatorio del flujo, y se mantiene la tasa metabólica cerebral. Si esto no es suficiente, se inicia la utilización de compuestos metabólicos alternativos, entre los cuales destaca el lactato, el cual sería provisto por la astroglía directamente a la neurona. Por lo tanto, el daño neuronal depende de la disponibilidad o no de estos sustratos. Se plantea por lo tanto un modelo multifactorial de daño, en que la hipoglicemia es un continuo de concentraciones bajas de distinta magnitud y severidad, y el impacto es variable según la presencia de factores de riesgo asociados. Se ha establecido que los umbrales de glucosa para inhibir la secreción de insulina son más bajos en el RN, por lo que generalmente no aparecen cuerpos cetónicos. Este "hiperinsulinismo neonatal transitorio" se está considerando uno de los principales factores de la hipoglicemia transicional. Se especula que este hiperinsulinismo corresponde a una adaptación en la vida fetal para mantener el anabolismo, aun con niveles relativamente bajos de glicemia. La respuesta de glucagón y epinefrina es similar en el RN al adulto. No se ha logrado establecer los niveles de neuroglicopenia, que podrían ser diferentes en el recién nacido, dado que no es raro encontrar valores bajos con alimentación al pecho en primeros días, en niños asintomáticos. También se ha reportado valores bajos intermitentes en prematuros con aporte enteral exclusivo y en crecimiento, cercanos al alta, también asintomáticos.

Clasificación

Según duración:

- **Hipoglicemia transitoria (días):** responde rápidamente al tratamiento, con cargas inferiores a 12 mg/kg/min y requiriendo aporte continuo por menos de 7 días. Se trata de RN con limitación en el aporte de sustratos endógenos (prematuros, PEG, asfixiados), o hijos de madre diabética, por hiperinsulinismo o por aumento de la extracción periférica, como puede observarse en la poliglobulia o cardiopatía de bajo flujo. En la Tabla 19-2 se presenta sugerencia de la AAP para manejo del riesgo de hipoglicemia asintomática en primeras 48 horas.
- **Hipoglicemia transitoria (semanas):** en algunos RN asfixiados y/o PEG se ha observado un cuadro transitorio,

Tabla 19-2. Estudio y manejo de la hipoglicemia del preterminotardío, RNT PEG e hijo de madre diabética (Recomendación de AAP 2011:127-575-579)

<table>
<tr><td colspan="4">Sintomático y glicemia <40 mg/dL → glucosa intravenosa</td></tr>
<tr><td colspan="4">Asintomático</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nacimiento a 4 horas</td><td colspan="2">4 a 24 horas de edad</td></tr>
<tr><td colspan="2">Alimentación precoz 1ª hora
Control a la media hora</td><td colspan="2">Alimentación c/2-3 horas
Glicemia prealimentación</td></tr>
<tr><td colspan="2">Glicemia < 25 mg</td><td colspan="2">Glicemia <35 mg/dL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Alimente y controle en una hora</td><td colspan="2">Alimente y controle en una hora</td></tr>
<tr><td>< 25 mg/dL
glucosa iv</td><td>25-40 m/dL
Realimente o glucosa iv</td><td>< 35 mg/dL
glucosa iv</td><td>35-45 mg/dL
Realimente o glucosa iv</td></tr>
<tr><td colspan="4">Objetivo glicemia <45 mg/dL
Dosis glucosa 200 mg/kg (2 mL/glucosa 10%) infusión 5 a 8 mg/kg/min</td></tr>
<tr><td colspan="4">Síntomas: irritabilidad, temblores, reflejo de Moro exagerado, llanto tono agudo, convulsiones, letargia, hipotonia, cianosis, apnea, alimentación floja, hipotermia.</td></tr>
</table>

pero que persiste más allá de los primeros 3 días, incluso de la primera semana. Se ha determinado que cursan con niveles inadecuadamente altos de insulina, pero menores de 20 µU/mL. Se resuelve, pero puede tardar meses.
- **Hipoglicemia persistente:** requiere cargas mayores de 12 mg/kg/min o administración continua por más de 7 días. Corresponde a defectos congénitos del metabolismo, a hiperinsulinismo congénito, o a enfermedades hormonales de contrarregulación.

Según etiopatogenia:
- **Hipoglicemia determinada por hiperinsulinismo neonatal:**
  - Hijo de madre diabética.
  - Eritroblastosis fetal.
  - Uso prenatal de betaagonistas y diuréticos tiacídicos.
  - Catéter umbilical arterial en salida de tronco celíaco.
  - Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
  - Síndrome de Sotos.
  - Hiperinsulinismo congénito persistente.
    - Síndrome de hiperinsulinismo/hiperamonemia.
    - Adenomatosis difusa o focal de células B.
- **Hipoglicemia determinada por insuficiencia de hormonas contrarreguladoras de insulina:**
  - Insuficiencia suprarrenal.
  - Hipotiroidismo.
  - Déficit de hormona de crecimiento.
  - Panhipopituitarismo.
  - Déficit de glucagón.
- **Hipoglicemia determinada por falta de depósitos movilizables o alteración enzimática que impide su movilización:**
  - Retardo de crecimiento intrauterino.
  - Prematurez.
  - Ayuno prolongado.
  - Consumo de etanol materno.
  - Glicogenosis.
  - Alteraciones de la oxidación de ácidos grasos.
  - Alteración del metabolismo de hidratos de carbono.
  - Alteración del metabolismo de aminoácidos.
- **Aumento de la extracción periférica o aumento de la utilización celular:**
  - Poliglobulia.
  - Cardiopatía congénita de bajo flujo.
  - Asfixia e hipoxia.
  - Sepsis.
  - Hipotermia.

En la Tabla 19-3 y Figura 19-1 se presenta un diagnóstico diferencial de hipoglicemia según exámenes.

La hipoglicemia del hijo de madre diabética depende del control de glicemia materno durante el embarazo y en especial en el momento del parto. El hiperinsulinismo fetal determina la macrosomía, acumulación del tejido adiposo, poliglobulia y alto riesgo de hipoglicemia precoz, en las primeras horas de vida.

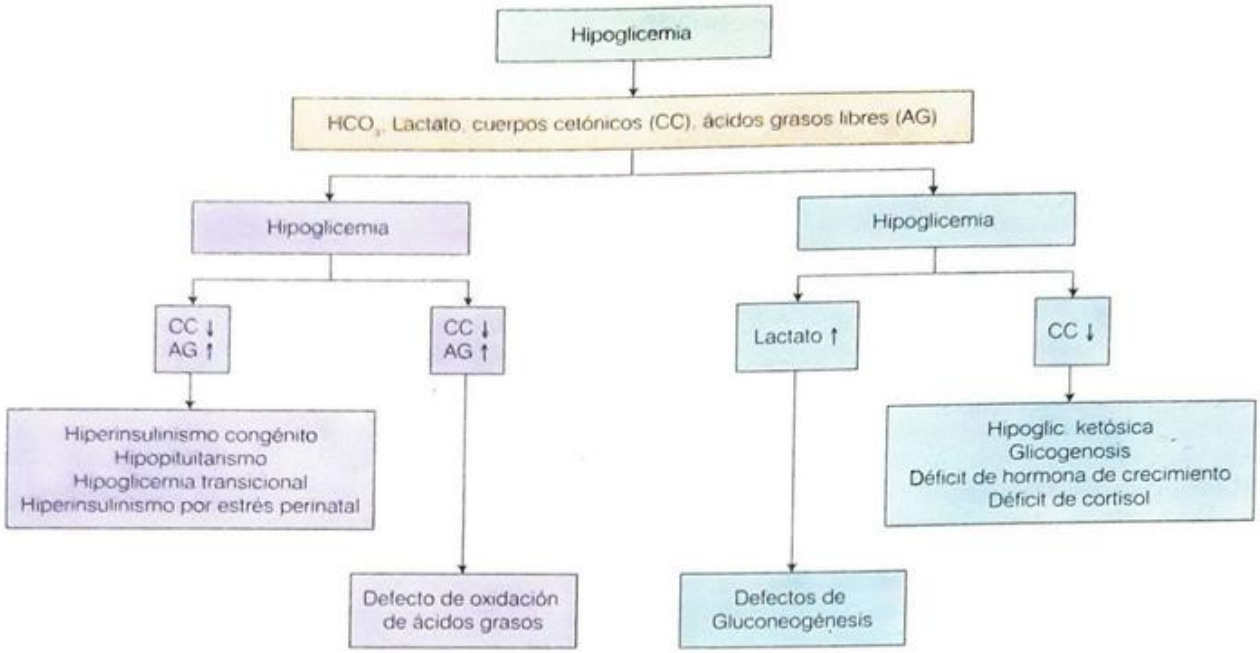
El RN con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) presenta múltiples factores que pueden determinar hipoglicemia:

Tabla 19-3. Exámenes para diagnóstico diferencial de hipoglicemia

	RN normal	Hiperinsulinismo	EDG-1	Hipopituitarismo	Déficit cortisol	Déficit aislado HC
Insulina(U/mL*	< 2	> 5	N	N	N	N
Glucosa/Insulina	> 3	< 3	N	N	N	N
AGL (mmol/L)	1,5 a 2,5	< 1,5	N	N	N	N
Cetonas plasmáticas (mmol/L)	2 a 4	< 2	N	N	N	N
RGG a los 30 min (mg/dL)	< 20	Por lo menos 30	< 20	< 20	< 20	< 20
Lactato (mmol/L)	0,7 a 1,5	N	4 a 8 mmol o más	N		
Cortisol µ(g/dL)	> 10 a 20	N	N	< 5	< 5	N
HC (ng/mL)	> 10	N	N	< 10	N	Baja
Hallazgos físicos		GEG	Hepatomegalia	Defectos faciales línea media Micropene Nistagmo		

N= normal, EDG Enfermedad por depósito de glucógeno; HC= hormona de crecimiento; AGL= ácidos grasos libres, RGG= respuesta glicémica al glucagón (1 mg); GEG= grande para la edad gestacional. * Valores de insulina en RN son mayores con glicemias bajas
Adaptada de: Sperling M, 2004.

Figura 19-1. Estudio de hipoglicemia.



menor depósito de glucógeno, menor depósito y movilización de ácidos grasos para gluconeogénesis, menor actividad de enzimas neoglucogénicas, mayor utilización de glucosa cerebral en relación con la producción hepática de glucosa, glicólisis anaeróbica inducida por hipoxia, hipermetabolismo por estrés por frío y aumento de la extracción periférica por hiperviscosidad sanguínea. RCIU no es sinónimo de pequeño para edad gestacional (PEG). En este sentido es más útil el índice ponderal menor de 2,2 o la emaciación del panículo adiposo, como elemento de riesgo de hipoglicemia. Ocasionalmente, en casos de severo RCIU, se requiere mantener tratamiento de aporte continuo de glucosa por 7 a 15 días, hasta que se haya producido un suficiente depósito de reserva energética movilizable y los niveles de insulina sean adecuados para la vida posnatal.

El RN prematuro también tiene múltiples factores condicionantes de hipoglicemia: las enzimas de glicogénesis maduran antes que las glicogenolíticas, tienen reservas limitadas y presentan frecuentemente hipotermia e hipoxia que aumentan el consumo de glucosa. El menor de 32 semanas se encuentra en alto riesgo de hipoglicemia.

El hiperinsulinismo neonatal (antes nesidioblastosis) está constituido por un grupo de enfermedades con alteración de la secreción de insulina, que se caracterizan por hipoglicemia persistente, con requerimientos de glucosa de 8 a 12 mg/kg/min, pero que pueden llegar a 15 a 20 mg/kg/min, por lo que hay respuesta al glucagón, ausencia de cetonuria, y bajos niveles de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos en plasma. Al menos siete causas monogénicas de hiperinsulinismo persistente se han descrito. Las más frecuentes son: la alteración de los canales de K-ATPasa de las células de órganos críticos como el cerebro, la alteración de la glutamato deshidrogenasa mitocondrial (asociada a hipermonemia) y la alteración de la glucocinasa. A nivel de patología se distinguen tres tipos de compromiso pancreático: local, difuso y en mosaico, que tienen importancia terapéutica en la cirugía pancreática, y se pueden diagnosticar por PET (tomografía de emisión de positrones con fluorodopa). Hiperinsulinismo asociado a síndromes se presenta en el Beckwith-Wiedeman, con onfalocele, macroglosia y gigantismo; y el síndrome de Sotos, con gigantismo cerebral. Alrededor del 10% al 15% de los casos de hiperinsulinismo neonatal son transitorios y se resuelven el primer mes de vida.

En la Tabla 19-3 se presentan valores para el diagnóstico diferencial de la hipoglicemia persistente. Los exámenes son tomados con hipoglicemia.

El RN hospitalizado por hipoglicemia cuya causa no sea evidente, o cuando no haya suficientes elementos para plantear una hipoglicemia transitoria, debe tener una prueba de tolerancia al ayuno, de 4 a 6 horas, con medición seriada de glicemia. Si esta baja de 50 mg/dL deben medirse cuerpos cetónicos en plasma, ácido láctico, y debe considerarse la posibilidad de estudio hormonal –insulina, cortisol, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas y ésteres de acilcarnitina y ácidos orgánicos en orina– según el caso. Guardar una muestra de sangre en papel filtro y una de orina congelada, ya que es útil si el diagnóstico es incierto De esta manera, se puede descartar una alteración endocrina o una metabólica de los hidratos de carbono, aminoácidos o de los ácidos grasos como etiología de su hipoglicemia que puede recidivar o causar

graves complicaciones en el futuro, incluyendo la muerte en forma súbita. En caso de hipoglicemia con cuerpos cetónicos negativos debe sospecharse un hiperinsulinismo o una alteración de oxidación de los ácidos grasos. Una hipoglicemia con acidosis por acumulación de lactato se observa en las alteraciones enzimáticas de la neoglucogénesis. La hipoglicemia posprandial puede presentarse en la galactosemia, posterior al consumo de leche, y en la intolerancia a la fructosa después del consumo de fructosa o sacarosa.

Tratamiento

En la hipoglicemia transicional precoz asintomática se puede alimentar por vía oral y controlar en forma seriada. Si el RN es de muy alto riesgo de persistir con hipoglicemia administrar una infusión continua de 4 a 6 mg/kg/min.

En hipoglicemia sintomática o severa (< 25 mg/dL) administrar un bolo de 200 mg/kg (2 mL/kg de suero glucosado al 10%) y continuar con una infusión continua de 4 a 8 mg/ kg/min. Controlar glicemia en 30 a 60 minutos. Aumentar la infusión si la glicemia es menor de 50 mg/dL para las primeras 48 h y 60 mg/dL para > a 48 h, según las últimas recomendaciones). Podría aportarse nuevos bolos si hipoglicemia severa o sintomática persiste, con aumento de carga de glucosa continua. Si requiere bolos repetidos dejar toamada muestra crítica para hipoglicemia. Con glicemias aún bajas, pero en mejoría y asintomática, se puede subir carga sin bolo intravenoso, para evitar mayor liberación de insulina y controlar.

Una vez estabilizado, reducir la carga gradualmente en 1 a 2 mg/kg/ min c/12 h, con control periódico y aumento progresivo de la alimentación.

En caso de hipoglicemia prolongada administrar glucagón 0,5 mg iv o sc, para la emergencia y asesorarse con endocrinólogo pediátrico para iniciar infusión de glucagón o de octreótide. Infusión de glucagón de 1 a 10 µg/kg/h o nifedipino hasta estabilizar. El uso de corticoides iv está sugerido frente a sospecha de déficit de cortisol.

En los casos con hiperinsulinismo la carga requerida puede alcanzar 15 a 20 mg/kg/min, necesitando una vía central por la osmolaridad de la mezcla y para asegurar la infusión continua, evitando el riesgo de hipoglicemia. Puede producirse hemolisis intravascular si la solución tiene muy alta osmolaridad, con anemización, sin hiperbilirrubinemia.

Dada la heterogeneidad de los cuadros de hiperinsulinismo la respuesta terapéutica es muy variable. El 16% responde al diazoxide en dosis de 5 a 25 mg/kg/día oral. Se recomienda asociar clorotiazida para disminuir retención hídrica. En niños en condición crítica preferir análogos de somatostatina: octreótido 5 a 20 µg/kg/día iv o sc.

Si la hipoglicemia persiste después del mes o es de muy difícil manejo se evalúa con PET, para diferenciar lesión difusa o focal. Puede ser necesario usar biopsia pancreática laparoscópica. Para lesión focal el tratamiento quirúrgico es de elección. Si es difusa, la cirugía se reserva para casos no controlados satisfactoriamente con tratamiento médico.

Prevención

Control adecuado de la diabetes materna y de la carga de glucosa preparto. Control seriado en niños de riesgo y alimentación precoz si es posible. Infusión continua de glucosa en pretérminos menores de 32 semanas o en los RN en que no es posible alimentar. Evitar la suspensión brusca de infusiones de glucosa intravenosa.

Pronóstico

Depende de la etiología y de la sintomatología. La hipoglicemia neonatal transitoria asintomática no parece producir secuelas de significación. El seguimiento a los 8 años de HMD muestra déficit cerebral mínimo en aquellos que presentaron hipoglicemia menor de 20 mg/dL. Un estudio publicado recientemente que utilizó como punto de corte 47 mg/dL en hipoglicemias transitorias no mostró diferencias significativas en neurodesarrollo con un seguimiento de 2 años. Sin embargo, este mismo estudio encontró que mayores niveles de glucosa después del tratamiento de hipoglicemia se asociaron a un peor resultado en el área neurosensorial. Una evaluación a los 10 años de habilidades de lectura y matemáticas asoció menores niveles en casos con un valor de glicemia neonatal precoz menor de 36, 40 o 45 mg/L. Pero se requieren estudios aleatorizados multicéntricos de manejo neonatal con largo seguimiento para concluir causalidad y definir niveles óptimos de glicemia.

El pronóstico es muy diferente en hipoglicemias sintomáticas, se ensombrece en presencia de convulsiones, y de factores asociados: asfixia, infección. Estudios de RM y TC demuestran atrofia cortical cerebral y de la sustancia blanca subyacente, en especial de los lóbulos parieto-occipitales. La resonancia anormal es mejor predictor del daño cerebral que la magnitud y duración de la hipoglicemia sintomática. Clínicamente se observa discapacidad cognitiva, epilepsia y alteraciones visuales.

HIPERGLICEMIA

Definición

Se considera hiperglicemia la detección de niveles de glucosa en sangre mayores de 125 mg/dL, o de 150 mg/dL en plasma. Sin embargo, el punto de corte para la definición varía entre diferentes publicaciones y se encuentra en discusión.

Sintomatología

La intolerancia a la glucosa es una situación frecuente en neonatología, produciéndose hiperglicemia, con aumento de la osmolaridad plasmática, glucosuria, diuresis osmótica y deshidratación hiperosmolar.

Fisiopatología

La hiperglicemia se produce por una sobreproducción de glucosa o una subutilización de esta. Una insuficiente secreción de insulina, aumento de la resistencia periférica, el aumento de las hormonas contrarreguladoras en las situaciones

de estrés y la falta de inhibición de la producción endógena, por resistencia del hepatocito a la insulina, posibilitan la presentación de hiperglicemia.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es el bajo peso extremo. En este caso hay una inadecuada secreción de insulina, resistencia periférica a esta y no hay inhibición de la producción endógena con la infusión exógena. El uso de cargas superiores a 8 mg/ kg/min o aumentos de la carga de glucosa mayores de 3 a 5 mg/kg/min también es un factor de riesgo. El inicio tardío del estímulo enteral reduce la secreción gástrica de incretinas, que son hormonas que promueven la secreción pancreática de insulina, mejorando de este modo el metabolismo de la glucosa después de la alimentación enteral. La hiperglicemia se asocia a menores niveles de IGF1 y de adiponectina.

Considerar además el uso de medicamentos hiperglicemiantes: corticoides, dopamina, cafeína, teofilina, fenitoína y diasoxide.

La **diabetes neonatal** que es una forma de presentación muy poco frecuente, con hiperglicemia que requiere insulina por más de dos semanas para su tratamiento. Característicamente los RN son PEG, se presentan con deshidratación, poliuria, marcada glucosuria, falta de crecimiento y puede o no haber cetonuria. La hiperglicemia es mayor, de mayor duración y mayores requerimientos de insulina que en la hiperglicemia transitoria. Las causas son: agenesia o hipoplasia pancreática, etiología autoinmune y genética (6q24 *locus*, KATP-*channel subunit genes* (ABCC8 and KCNJ11), y gen preproinsulin (INS)) En el caso del *locus* 6q24 pueden asociarse anomalías congénitas variadas. La diabetes neonatal remite en el 50% de los casos, pero puede recurrir posteriormente. Actualmente alrededor del 70% de los casos pueden ser genéticamente identificados El tratamiento con insulina debe ser cuidadosamente monitorizado para evitar episodios de hipoglicemia. El pronóstico a largo plazo depende de la etiología. Algunas anomalías genéticas evolucionan con disfunción neuropsicológica y del desarrollo.

Complicaciones

La hiperglicemia neonatal aguda tiene el potencial para producir trastornos de fluidos tales como diuresis osmótica y deshidratación, desequilibrios hidroelectrolíticos como hiponatremia y acidosis. La hiperosmolaridad, con los cambios osmóticos y riesgo de hemorragia intracraneal, en general, se ha visto solamente con aumentos muy rápidos de las concentraciones de glucosa en plasma a valores excesivamente altos (> 500 mg / dL). No está claro si son las altas concentraciones de glucosa las que causan directamente lesiones cerebrales o simplemente son un signo de gravedad, que de forma independiente y por otros mecanismos causan daño cerebral.

La hiperglicemia produce inhibición de la angiogenésis, inducción de inflamación y degeneración neuronal en la retina, además menores niveles de IGF1 y menor crecimiento posnatal, todo lo cual contribuye a la mayor incidencia de retinopatía del prematuro. En recién nacidos de término con encefalopatía hipóxico isquémica se mostró asociación tanto de hipo como de hiperglicemia en las primeras 12 horas de vida con mortalidad o pronóstico neurológico desfavorable a los 18 meses.

Algunos estudios han sugerido que más que la hiperglicemia con variable aislada, sería la variabilidad de los valores de glicemia la que se correlacionaría mejor con mortalidad en recién nacidos menores de 1.500 g, lo cual ya había sido descrito en otras edades.

Tratamiento

La preocupación por los posibles efectos adversos de la hiperglicemia neonatal persiste y a menudo conducen a una rápida y, a veces agresiva terapia, sin una evidencia clara que esta medida mejore los resultados. Un rango de hiperglicemia permisiva (hasta 300 mg/dL) sin usar insulina durante los primeros 14 días de vida no se asoció con diuresis osmótica ni aumento de la morbimortalidad en RN EBPN.

A pesar de los factores de riesgo conocidos y su mecanismo de desarrollo, la hiperglicemia sigue siendo una condición frecuente en las unidades de cuidados intensivos y no se tiene claro consenso cuándo y cómo tratarla. Se ha propuesto que el tratamiento con insulina podría reducir las complicaciones y mejorar el pronóstico, pero no ha sido demostrado y el aumento del riesgo de hipoglicemia sigue siendo un efecto secundario muy desfavorable.

La disminución de la carga de glucosa administrada, en 2 mg/kg/min c/4 a 6 h, permite controlar gran parte de los episodios de hiperglicemia. Si se mantienen niveles de glicemia sobre 250 mg/dL se puede utilizar insulina. En el EBPN se recomienda usar insulina si se requieren cargas de glucosa < 4 mg/kg/min para mantener glicemias < 200 mg/dL. Puede administrarse una solución continua de insulina en albúmina, titulando la respuesta a partir de una unidad de insulina por 20 g de glucosa como mínimo hasta una unidad por 4 g de glucosa administrados, como máximo. Cinco unidades de insulina en 40 mL de glucosa al 12,5% y 10 mL de albúmina al 20% aportan 0,05 unidades por mL. Ajustar dosis según unidades/kg/h necesarias: 0,01 a 0,1 unidad/kg/hora. Si no se usa albúmina deben lavarse y saturarse las conexiones y matraz con una solución de 5 UI/mL de insulina durante 30 minutos y después preparar la solución deseada. El control debe ser estricto y la insulina suspenderse antes de descensos inferiores a 180 mg/dL para evitar hipoglicemia.

El uso de insulina más liberalmente no se recomienda por el riesgo de hipoglicemia, y en un estudio se encontró menor crecimiento lineal con el uso aleatorizado de insulina.

Prevención

Uso de cargas de glucosa adecuadas a la situación clínica del RN. En los prematuros extremos la carga inicial debe ser de 4 a 6 mg/kg/min y los aumentos diarios en no más de 2

mg kg min. El inicio precoz de aminoácidos parenterales y de la alimentación enteral estimula la producción de insulina y disminuye el riesgo de hiperglicemia. En los pacientes quirúrgicos se produce liberación de hormonas antagonistas de la insulina desde la inducción anestésica, por lo que las soluciones a administrar deben contener una carga reducida de glucosa.

Pronóstico

La hiperglicemia en el EBPN se asocia con mayor riesgo de muerte, de hemorragia intracraneana grados III y IV, de retinopatía del prematuro y hospitalizaciones más prolongadas en los sobrevivientes. En caso de asfixia y tratamiento con hipotermia, la hiper e hipoglicemia se han asociado a peor pronóstico del neurodesarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

Adamkin D, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. J Perinatol 2016; 36:10-12.

Adamkin D. Metabolic Screening and Postnatal Glucose Homeostasis in the Newborn. Pediatr Clin North Am 2015; 62:385-409.

Alsweiler J, Harding J. Tight glycemic control with Insulin in Hyperglycemic Preterm Babies: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics 2012; 129(4):639-47.

Auerbach A, Friedman SE, Arad I, Peleg O, Abram TB, Oz B, Zangen DH. Long Duration of Hyperglycemia in the First 96 Hours of Life Is Associated With Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. J Pediatr 2013;163:388-93.

Basu SK, Kaiser JR, Guffey D *et al.* Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015.

Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Frystyk J, Ogilvy-Stuart AL *et al* NIRTURE Study Group. Relationship between insulin-like growth factor I levels, early insulin treatment, and clinical outcomes of very low birth weight infants. J Pediatr 2014; 164(5):1038-44.

Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. Pediatrics 2008; 122:65e74.

Adamkin DH. Committee on Fetus and Newborn, Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics 2011; 127(3):575-79.

Dickson J, Chase G, Pretty C *et al.* Hyperglycaemic Preterm Babies Have Sex Differences in Insulin Secretion. Neonatology 2015;108:93-99.

Frendeler W, Walenciak J. Higher glycemic variability in very low birth weight newborns is associated with greater early neonatal mortality. J Maternal-Fetal Neonatal Med 2012; 25(7):1122-26.

Harris DL, Weston P, Harding J. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100:F161-F164.

Hawdon J. Neonatal Hypoglycemia: Are Evidence-based Clinical Guidelines Achievable? Neoreviews 2014;1 5:e91

Hye Soo Yoo, So Yoon Ahn. Permissive Hyperglycemia in Extremely Low Birth Weight Infants. J Korean Med Sci 2013 Mar; 28(3): 450-60.

Kahler SG. Metabolic disorders associated with neonatal hypoglycemia. Neoreview 2004; 5:e377.

McKinlay C, Alsweiler J. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. N Engl J Med 2015; 373:1507-18.

Mohnsen L. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. J Perinatol 2014;453-57.

Mola-Schenzle E, Staffler A, Klemme M *et al.* Clinically stable very low birthweight infants are at risk for recurrent tissue glucose fluctuations even after fully established enteral nutrition. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100:F126-F131.

Pertierra-Cortada A, Ramon-Krauel M, Iriondo-Sanz M. Instability of Glucose Values in Very Preterm Babies at Term Postmenstrual Age J Pediatr 2014; 165(6):1146-53.

Stanley C, Rozance C, Thornton P *et al.* Re-Evaluating "Transitional Neonatal Hypoglycemia": Mechanism and Implications for Management. J Pediatr 2015; 166(6):1520-25.

Stensvold HJ, Strommen K, Lang AM *et al.* Early Enhanced Parenteral Nutrition, Hyperglycemia, and Death Among Extremely Low-Birth-Weight Infants. JAMA Pediatr 2015; 169(11):1003-10.

Tam EWY, Widjaja E, Blaser SI, Macgregor DL, Satodia P, Moore AM. Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycemia. Pediatrics 2008; 122:507e12.

Thornton P, Stanley C, De Leon D, Harris D. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children J Pediatr 2015; 167(2):238-45.

Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate. Sem Fetal Neon Med 2014; 19:27-32.

TRASTORNOS DEL CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

20

R. Uauy D. • P. Mena N.

Estos tres minerales esenciales, calcio, fósforo y magnesio, tienen una fisiología y un metabolismo estrechamente relacionados. Un complejo sistema hormonal con acción en múltiples tejidos regula la absorción, retención, depósito en tejidos y niveles séricos de calcio (Ca), fósforo (P) y magnesio (Mg). Las fracciones circulantes de estos minerales corresponden a menos del 1% del contenido corporal, sin embargo, es de gran importancia fisiológica y homeostática. El 40% al 45% del Ca sérico se encuentra unido a proteína y entre el 85% y el 90% de la fracción ultrafiltrable está ionizado. El nivel de Ca sérico está determinado por la actividad de la paratohormona (PTH), la calcitonina (CT) y la 1,25(OH)2-vitamina D, los niveles de P, Mg, pH y albúmina en sangre (ver Tabla 20-1). La concentración del Ca iónico disminuye con el uso de sangre con citrato y con la alcalosis (metabólica o respiratoria) de presentación aguda. El P se encuentra en la fracción ácido-soluble del plasma y como fosfato inorgánico. El 70% al 80% del Mg es ultrafiltrable, de este el 70% al 80% está ionizado. La fracción iónica del Mg varía según el pH, la concentración de albúmina, sales de fosfato, bicarbonato y Ca en sangre. Los clásicos reguladores de la mineralización ósea son la PTH, la vitamina D, la CT y el aporte dietario de estos minerales. El papel de la hormona de crecimiento en la mineralización ha sido insuficientemente estudiado en el período perinatal.

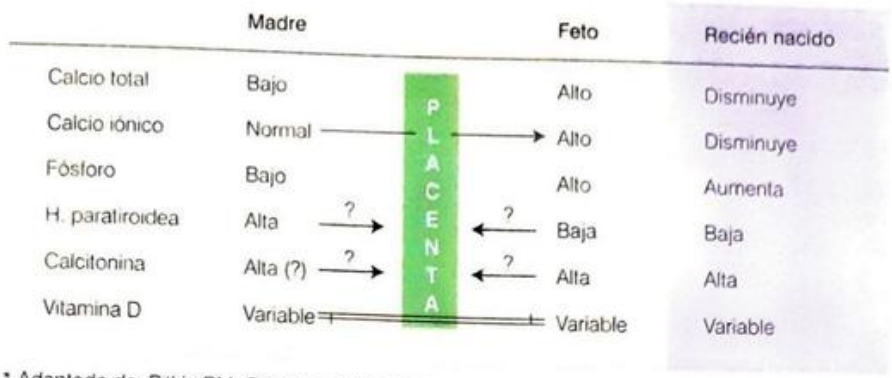
Período fetal

Durante el embarazo la madre presenta una baja del Ca sérico con disminución de la albúmina y expansión del líquido extracelular, concomitantemente con hiperparatiroidismo por

Tabla 20-1. Funciones de regulación del metabolismo de calcio y fósforo

PTH	Aumenta por disminución de calcio Inhibe reabsorción tubular proximal de fosfato Aumenta reabsorción tubular distal de calcio Estimula hidroxilación de 25(OH)vitD Aumenta resorción ósea, libera colagenasa y factor activador de osteoclastos
1,25$(OH)_2$-vitamina D	Absorción de calcio intestinal Reabsorción de calcio y fósforo renal Reabsorción ósea o remodelamiento Inhibe síntesis y liberación de PTH Aumenta respuesta de osteoblastos al PTH Aumenta el número de osteoclastos Estimula diferenciación e inhibe proliferación celular La hidroxilación renal de vitamina D aumenta con > Ca, > P, > PTH, > HC
Calcitonina	Disminuye resorción ósea Disminuye reabsorción calcio y fósforo renal Modula motilidad biliar Disminuye secreción ácida gástrica
Hormona de crecimiento	Aumento reabsorción fosfato renal Aumento de producción de 1,25$(OH)_2$-vitamina D Aumento absorción intestinal de Ca y P

Figura 20-1. Homeostasis perinatal de calcio y fósforo.



* Adaptado de: Pitkin RM. Clin Perinatol 1975; 2(2).

aumento de 1,25(OH)2-vitamina D y calcitonina (CT). Estas modificaciones hormonales regulan la movilización y absorción mineral y el transporte placentario. A nivel placentario, Ca, P y Mg son transportados activamente, de forma tal que los niveles séricos son más altos en el feto que en la madre (1,4:1). La paratohormona placentaria regula este transporte, que disminuye con la disfunción placentaria. Niveles bajos de PTH y altos de CT favorecen la mineralización ósea en el feto (Figura 20-1).

Recién nacido

El Ca en sangre de cordón es de 11 mg/dL y cae entre 7,8 y 10,2 en RN de término y entre 6 a 10 mg/dL en el prematuro. Al descender el Ca sérico se produce aumento de la PTH. La 1,25(OH)2-vitamina D aumenta en las primeras 24 horas hasta el 5to día y después disminuye en el RN de término, pero se mantiene elevada en el prematuro. El Ca en el prematuro se mantiene bajo a pesar de elevación de PTH y de 1,25(OH)2-vitamina D por inmadurez de los receptores respectivos, y por la paradójica elevación de la CT. La CT aumenta el primer día, disminuyendo a los niveles propios de la infancia a los 30 días. En el RN prematuro la absorción de Ca aumenta con la edad posnatal, depende de la ingesta, inicialmente es independiente de la vitamina D, posteriormente aumenta con la vitamina D, con la lactosa y el P de la dieta y disminuye con la ingesta de ácidos grasos libres; la absorción es mayor con la leche materna, la cual puede alcanzar hasta el 90%, en contraste es tan solo el 45% al 60% con las fórmulas lácteas. La excreción urinaria depende de la edad gestacional, del nivel sérico de Ca, de la velocidad de filtración glomerular y de la reabsorción tubular. En prematuros, si hay una disminución del fósforo sérico con movilización ósea de calcio y fósforo se produce hipercalcemia progresiva en las primeras semanas, ya que la excreción renal de calcio está limitada.

El P sérico aumenta en los primeros días, ya que la gluconeogénesis libera fosfato, hay menor filtración glomerular y menor respuesta tubular a PTH. Posteriormente hay una absorción intestinal de alrededor del 90%, pero la retención es dependiente de la retención de Ca. La reabsorción renal es muy efectiva si los aportes de Ca y los niveles de PTH son adecuados. El fosfato es el principal anión intracelular. Es componente de estructuras esencial de los fosfolípidos de membrana, ácidos nucleicos, nucleoproteínas. Su función metabólica en el metabolismo energético a través del adenosina trifosfato (ATP), 2 a 3 difosfoglicerato (2,3 DPG) y creatinfosfoquinasa (CPK) determina los importantes efectos de su déficit. Tiene rol en el control ácido-base, crecimiento celular y en la migración de los fagocitos y células inmunológicas, en especial para los prematuros de MBPN. El Mg está elevado en sangre de cordón y cae en las primeras 48 horas, sube en la primera semana y alcanza los niveles de la infancia al mes. Estos cambios se relacionan con los cambios en la velocidad de filtración glomerular.

Los requerimientos de estos minerales en el prematuro son significativamente diferentes según el período de evolución neonatal. En el período neonatal precoz, de adaptación y transición al ambiente extrauterino, son significativamente menores que en el período de crecimiento, sobre todo si hay crecimiento recuperacional (catch-up). Las estimaciones de recomendaciones varían en un amplio margen (Tabla 20-2). Si se plantea un depósito mineral y un crecimiento lineal similar al intrauterino, con las correcciones necesarias según absorción y retención. La recomendación de ingesta de Ca es mucho mayor en la etapa de crecimiento y ganancia de peso en los RN sin problemas clínicos significativos.

HIPOCALCEMIA

Definición

Niveles séricos de Ca total menores de 7 mg/dL o de Ca iónico menores de 3,5 mg/dL.

Síntomas

La disminución del Ca aumenta la excitabilidad neuromuscular, produciéndose irritabilidad, temblores, hipertonía, hiperexcitabilidad osteotendínea, prolongación del QT y excepcionalmente convulsiones.

Tabla 20-2. Recomendaciones de aporte de Ca, P y Mg

Mineral	Calcio	Fósforo	Magnesio
Depósito fetal mg/kg/día	137	75	3.8
Porcentaje de absorción	50 a 80	90 a 95	50 a 75
Recomend. enteral mg/kg/día	120 a 230	60 a 140	7.9 a 15
Aporte LM mg/100 mL	28 a 30	14 a 15	3.5
Volumen diario/kg*	430	430	225
Fórmulas prematuros mg/100 mL	56 a 144	31 a 72	4 a 10.6
Fórmulas RNT mg/100 mL	42 a 49	24 a 38	3.8 a 6.2
Recomend. parenteral mg/kg/día	60 a 90	47 a 70	4.3 a 7.2
Aporte parenteral mg/100 mL	50 a 60	40 a 47	3.5 a 4.8

*Para cubrir recomendaciones.

Fisiopatología

La hipocalcemia puede ser precoz o tardía. La hipocalcemia precoz del prematuro se caracteriza por una disminución mantenida de los niveles de Ca sérico en los primeros dos días. Generalmente es asintomática. A pesar de una respuesta hormonal adecuada, no hay una buena respuesta de los receptores hormonales que permita elevar rápidamente la calcemia como en el RN de término. El Ca continúa depositándose en el hueso a pesar de la interrupción del aporte activo transplacentario. Los factores de riesgo de la hipocalcemia precoz incluyen además de la prematurez: diabetes materna, síndrome hipertensivo del embarazo, hipomagnesemia, uso de furosemida, alcalosis respiratoria o metabólica, asfixia neonatal y exanguinotransfusión.

La hipocalcemia tardía puede presentarse tanto en el prematuro como en el RN de término debido a un aporte inadecuado de Ca y P. Un alto aporte de P determina hiperfosfemia con disminución de PTH y 1,25(OH)2- vitamina D y aumento de CT, con lo que se produce hipocalcemia. Otras causas de hipocalcemia tardía son: hipomagnesemia, hipoparatiroidismo transitorio idiopático, hipoparatiroidismo congénito, hiperparatiroidismo materno, tratamiento anticonvulsivante materno, síndrome de DiGeorge, patología renal o hepática, malabsorción intestinal, uso prolongado de diuréticos de asa, exanguinotransfusión con sangre citratada. Si la hipocalcemia es refractaria, prolongada o recurrente, deben medirse hormonas regulatorias. El síndrome de Di George se asocia con calcemia baja, el cual es causado por defecto del desarrollo del tercero y cuarto arco faríngeo, se presenta con alteraciones cardiovasculares, paratiroideas, craneofaciales y del timo. El 80% de los casos corresponde a una delección del cromosoma 22q11.2, con una incidencia de 1 por 3.000 RN (Capítulo 14: *Anomalías congénitas en el recién nacido: enfoque clínico*).

Tratamiento

El prematuro moderado, sano, asintomático, con adecuada adaptación neonatal no requiere tratamiento. Con niveles menores de 6,5, RN sintomático o críticamente enfermo, en especial con inestabilidad cardiopulmonar, aportar por vía intravenosa de 45 mg /kg/día de Ca, hasta la normalización de los niveles séricos. En caso de convulsiones o tetania se infunden 10 a 18 mg/kg de Ca intravenoso lento (1 mL de gluconato de Ca al 10% aporta 9 mg de Ca elemental). La infusión rápida de Ca intravenoso puede causar bradicardia y arritmias; la extravasación lleva a necrosis y calcificaciones periféricas. En situaciones de alto riesgo como exanguinotransfusión, RN asfixiado con alcalosis respiratoria y/o metabólica, o si se usa tratamiento alcalinizante, está indicado el aporte suplementario de gluconato de Ca.

HIPERCALCEMIA

Definición

Niveles séricos de Ca mayores de 11 mg/dL.

Sintomatología

La hipercalcemia produce un cuadro clínico de hipotonía y letargia, mala tolerancia alimentaria, vómitos, constipación, poliuria, deshidratación, hipertensión arterial, nefrocalcinosis y bradicardia.

Fisiopatología

Regulación del metabolismo de Ca y P:

- **Hipercalcemia por déficit de P** en la dieta se puede observar a fines de la primera semana de vida en prematuros con alto aporte parenteral de aminoácidos e insuficiente aporte de fósforo. En las semanas siguientes, un aporte de leche materna de su madre, sin fortificación con calcio y fósforo, también produce movilización ósea, que provee fósforo para su ingreso a la célula del tejido magro. La insuficiente excreción renal de calcio por inmadurez tubular determina hipercalcemia que revierte con aporte de fósforo. En la enfermedad metabólica ósea, más tardía, no se observa hipercalcemia, pero sí hipercalciuria.

- **Hiperparatiroidismo neonatal debido a hiperplasia de células paratiroideas.** Puede ser transitorio o secundario a hipoparatiroidismo materno o primario autosómico recesivo. Además de la hipercalcemia hay hipofosfatemia, hiperfosfatasia, hipercalciuria y fosfaturia. Las alteraciones radiológicas incluyen desmineralización difusa, reabsorción subperióstica de las falanges y ocasionalmente osteítis fibrosa, fracturas espontáneas y nefrocalcinosis. El hiperparatiroidismo primario requiere paratiroidectomía subtotal.
- **Necrosis grasa subcutánea.** En RN asfixiados, sometidos a hipotermia o traumatismo del parto puede producirse necrosis subcutánea con hipercalcemia. Puede presentarse semanas después. La etiopatogenia de la hipercalcemia no se ha precisado.
- **Hipercalcemia infantil idiopática.** Asociada al síndrome de Williams con fascie de duende, estenosis aórtica supravalvular y mala tolerancia alimentaria.
- **Condrodisplasia metafisiaria de Jensen.** Hay defectos metafisiarios. Es similar al hiperparatiroidismo, pero la PTH no está elevada.
- **Otras causas de hipercalcemia.** Uso de diuréticos tiazídicos e insuficiencia renal. También intoxicación por vitamina D materna o neonatal, hipofosfatasia severa infantil y síndrome de hiperprostaglandina E. Se debe excluir un aporte excesivo de Ca, los pacientes sometidos a ECMO presentan hipercalcemia hasta en el 30% de los casos.

Tratamiento

Según la etiología y gravedad:

- Corregir hipofosfemia: administración de fosfato oral o intravenoso. La nutrición parenteral debe contener cantidades adecuadas de calcio y de fósforo En el caso de uso de leche materna de prematuro, también debe administrarse Ca y P. En caso de hipercalcemia severa cuidar aporte de fósforo intravenosos, por riesgo de calcificaciones extraesquelética.
- Disminuir absorción intestinal de Ca con el uso de glucocorticoides no es útil para el hiperparatiroidismo.
- Aumentar la excreción urinaria, con diuréticos de asa como la furosemida.
- Disminuir liberación ósea con CT 5-8 U/kg cada 12 horas.
- Diálisis peritoneal o hemodiálisis en caso de insuficiencia renal.

HIPOFOSFEMIA

Definición

Niveles séricos menores de 4,5 mg/dL son diagnósticos de hipofosfemia. En el prematuro, niveles entre 5 y 8 mg/dL se consideran apropiados.

Sintomatología

Produce hipotonía, letargia y compromiso general. Con niveles séricos menores de 1 mg/dL se puede producir alteración de la respiración celular. Puede prolongar la ventilación asistida por falta de adecuado tono y contractilidad muscular. Se ha asociado a mayor riesgo de sepsis tardía. La hipoplasia del esmalte dentario del prematuro está asociada a hiposfemia neonatal.

Fisiopatología

La hipofosfemia se produce frecuentemente por aporte insuficiente de P, ya sea enteral o parenteral. En el prematuro extremo, con nutrición precoz y aportes altos de aminoácidos el aporte de fósforo puede ser insuficiente, especialmente en el pretérmino con restricción del crecimiento intrauterino, presentando hipofosfemia importante que provoca una hipercalcemia. El control de fosfemia a los 2 a 3 y 6 a 7 días es fundamental en estos pacientes.

Es un signo precoz en la enfermedad metabólica ósea del prematuro. Otras causas son el hiperparatiroidismo neonatal, transitorio o primario (ver hipercalcemia) y las tubulopatías perdedoras de fosfato. En el síndrome de realimentación se puede producir hipofosfemia después de un proceso hipercatabólico, al reiniciar el anabolismo y el depósito celular de nutrientes.

Tratamiento

Aporte de fosfato oral o intravenoso apropiado a los requerimientos. Por cada gramo de aminoácido que ingresa a la célula se requieren 10 mg de fósforo, sin considerar el que se mineraliza en el hueso ni el utilizado en la función renal. Aporte de fósforo mínimo de 40 a 50 mg/kg en parenteral con > 3g/kg de aminoácidos. (Ver capítulo de nutrición). En el caso de hipofosfemia con hipercalcemia por aporte insuficiente, el suplemento exclusivo de fósforo producirá una hipocalcemia, por lo que debe evitarse.

En caso de hipofosfemia severa < 2 mg/dL administrar 0,4 a 0,6 mg /kg/ hora durante 4 a 6 horas hasta fosfemia mayor de 2. Aporte diario de fósforo en nutrición oral o parenteral posteriormente.

HIPERFOSFEMIA

Definición

Niveles séricos de P mayores 9 mg/dL.

Sintomatología

Solo se manifiesta clínicamente si hay hipocalcemia, que frecuentemente se asocia.

Fisiopatología

La hiperfosfemia produce inhibición de PTH y vitamina D, con lo que baja el Ca sérico y se puede presentar tetania neonatal e incluso convulsiones. En el niño asfixiado puede producirse hiperfosfemia por lisis celular, acidosis y glicogenólisis que contribuye a la hipocalcemia precoz. La alimentación con leche de vaca no adaptada provee un aporte excesivo de P y se produce una hipocalcemia tardía, entre los tres y seis días de vida. El hipoparatiroidismo aumenta el nivel de P sérico.

Tratamiento

Reducir aporte de P y tratamiento de la hipocalcemia si es sintomática.

HIPOMAGNESEMIA

Definición

Niveles de Mg menores a 1,6 mg /dL. La sintomatología aparece con niveles menores de 1,2 mg/dL.

Sintomatología

Produce hiperexcitabilidad. Frecuentemente se asocia hipocalcemia sintomática. Una hipocalcemia sintomática que no responde al aporte de Ca probablemente es una hipomagnesemia.

Fisiopatología

La hipomagnesemia produce una inhibición de la secreción y de la acción periférica de la PTH. Puede observarse en niño con nutrición parenteral sin Mg, hijo de madre diabética o con enfermedad hipertensiva del embarazo, retardo de crecimiento intrauterino, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia, exanguinotransfusión, colestasia y síndrome poliúrico.

Existe un raro cuadro congénito de hipomagnesemia familiar primaria en que se presenta marcada disminución del Mg, hipocalcemia y convulsiones. Requiere permanente suplemento oral de Mg.

Tratamiento

Administración de sulfato de Mg al 50%, 0,1 a 0,2 mL/kg intravenoso, c/ 12 h hasta normalización de niveles séricos. El efecto de la infusión de Mg sobre la calcemia es diferente según los niveles de Mg sérico: si están bajos la calcemia sube, si están normales la calcemia baja.

HIPERMAGNESEMIA

Definición

Niveles mayores de 2,8 mg/dL.

Sintomatología

Hipotonía marcada, depresión respiratoria, apnea, letargia, íleo intestinal, e hipotensión arterial. Los síntomas no se correlacionan bien con los niveles plasmáticos.

Fisiopatología

El uso de sulfato de Mg en la madre es la principal causa de hipermagnesemia en el RN. Puede acompañar a la hipercalcemia hipercalciúrica familiar.

Tratamiento

Se espera excreción renal; usar diuréticos si es necesario. En casos severos puede necesitarse asistencia ventilatoria y exanguinotransfusión.

ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA DEL PREMATURO

Definición

Se ha denominado enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) al conjunto de alteraciones que van desde una leve disminución de la mineralización ósea hasta la presencia de fracturas y/o signos de raquitismo. El contenido mineral óseo por DEXA (*dual-energy-xray-absorptiometry*) es la medición más adecuada para evaluar la alteración, pero no se usa habitualmente en la clínica. La fosfemia baja asociada a aumento de las fosfatasas alcalinas es lo más empleado, aunque no hay una buena correlación entre estas y el contenido mineral óseo. Generalmente los niveles de 25 OH vitamina D están normales o levemente reducidos y la paratohormona elevada. Para el seguimiento clínico la excreción urinaria de Ca y P entre 1 y 2 mmol/L en muestra aislada permite individualizar los requerimientos de los minerales.

Incidencia

Fue relativamente alta al sobrevivir niños de extremo bajo peso sin un apoyo nutricional adecuado. En el menor de 1.000 g fue descrita hasta en el 50% de los casos, pero en grado muy variable. Actualmente se observa principalmente en niños de bajo peso con nutrición parenteral prolongada por problemas severos de la función gastrointestinal.

Fisiopatología y manifestaciones

La patogenia es multifactorial, pero el factor principal es el aporte insuficiente de Ca y P, comparado con el depósito fetal de 120 a 140 mg/kg/día de calcio y 60 a 75 mg/kg/día de fósforo en el último trimestre del embarazo. El contenido mineral óseo medido por DEXA aumenta de 25 mg/cm a las 26 semanas a 65 mg/cm a las 36 semanas de edad gestacional en la evolución fetal normal. Este depósito fetal se retrasa en el prematuro con insuficiente aporte mineral. El uso de leche materna de su propia madre para el RNMBPN originó un gran problema de EMOP. El bajo aporte de P y Ca para los requerimientos del prematuro determinan la movilización del Ca y P del hueso con aumento del Ca, que según la situación renal producirá o no hipercalciuria. Si el Ca no se elimina por vía renal se produce hipercalcemia que se suma a la hipofosfemia para determinar un cuadro de hipotonía e hipoactividad muscular. Después del mes de edad el cuadro más característico es la hipofosfemia con normocalcemia, hipercalciuria y aumento de las fosfatasas alcalinas. A nivel óseo se presentan signos de raquitismo con ensanchamiento epifisiario y deshilachamiento, y eventualmente fracturas patológicas. Este cuadro se ve agravado con uso de diuréticos que pueden aumentar la hipercalciuria y producir nefrocalcinosis. El suplemento de P en estos casos hace inmediatamente evidente el déficit de Ca, ya que al suplementarse solo P, disminuye la calciuria, pero aumenta la eliminación de fosfato por la orina. Se requiere de ambos minerales para una adecuada mineralización. La leche materna cubre adecuadamente los requerimientos de

Tabla 20-3. Diagnóstico de enfermedad metabólica ósea del prematuro

Estudios radiográficos	
Rx estándar	Hipomineralización
Absorciometría de fotón simple	Raquitismo (ensanchamiento y deshilachamiento epifisiario)
Densitometría de haz dual	Fracturas
	Disminución de la densidad ósea en relación a la intrauterina
	Disminución de la masa mineral total en relación a la intrauterina
Alteraciones plasmáticas	
Calcio	Normal (o aumentado)
Fósforo	Bajo o normal-bajo
Fosfatasas alcalinas	Aumentadas (fracción ósea)
Hormona paratiroidea	Normal o aumentada
25(OH)vitamina D	Normal
1,25$(OH)_2$-vitamina D	Aumentada
Osteocalcina	Normal o aumentada
Urinario	
Fosfaturia	Disminuida
Calciuria	Aumentada

Mg del prematuro. La vitamina D no juega un papel importante en este raquitismo, de hecho los niveles plasmáticos de 1,25(OH)2- vitamina D en estos niños están elevados.

Pérdidas patológicas de P se producen en la acidosis tubular, síndrome de Fanconi o alteraciones del metabolismo de la vitamina D por alteraciones hepáticas o renales, y pueden contribuir al desarrollo de osteopenia.

La inadecuada mineralización ósea en este período de la vida provoca en casos extremos fracturas patológicas, insuficiencia respiratoria tardía por mayor complacencia de la parrilla costal, lo que puede influir en el crecimiento de talla. El compromiso de la densidad ósea puede afectar la masa ósea en la adultez y definir riesgo de patología ósea en la edad adulta. Estudios en escolares que fueron prematuros muestran un contenido mineral adecuado a la talla y tamaño corporal. La menor mineralización ósea puede determinar mayor frecuencia de alteraciones ortopédicas y favorecer la dolicocefalia del prematuro, lo que contribuye a una alteración en la conformación orbitaria produciendo mayor incidencia de miopía. Existe evidencia de que un programa regular de movimientos pasivos en el prematuro favorece una mineralización más adecuada, previniendo a la vez la desmineralización del reposo (Tabla 20-3).

Prevención y tratamiento

Las fórmulas lácteas especiales para prematuros tienen un mayor contenido de Ca y P que aquellas para los niños de término (Tabla 17-3). En caso de uso de leche materna exclusiva es fundamental suplementar con 40 mg de Ca y 30 de P por cada 100 mL de leche. Los fortificantes de leche materna incluyen aporte de Ca y P (Capítulo 17: *Nutrición y alimentación del recién nacido*). El uso más frecuente es agregarlos a la leche materna al alcanzar volúmenes de 100 mL/kg/día. Otra medida es mejorar el aporte de Ca y P parenteral a través de una solución de aminoácidos con un pH más bajo (más ácido), soluciones especiales para prematuros o el uso de sales más solubles y una relación Ca:P = 1,7:1. En todo caso el uso precoz de aporte nutricional enteral, cuando sea posible, minimiza el problema, ya que se pueden lograr aportes adecuados con fórmulas lácteas especiales para prematuros o con leche materna adecuadamente suplementada. El aporte óptimo produce una excreción urinaria de Ca menor a 4,8 mg/dL (1,2 mmol/L) y de P mayor a 1,2 mg/dL (0,4 mmol/L).

NEFROCALCINOSIS

El depósito de sales de calcio en el riñón, la nefrocalcinosis, es evaluable ecográficamente. Se observa en alrededor del 20% de los prematuros de menos de 32 semanas o menores de 1.500 g. Se debe a un desbalance entre factores inhibidores y promotores de la calcificación y se asocia a una disfunción tubular. Es un fenómeno transitorio en la mitad de los casos, pero en el 15% de los prematuros con nefrocalcinosis a las 40 semanas de edad posconcepcional persiste hasta los 30 meses. La incidencia es mayor a menor edad gestacional, mayor dificultad respiratoria, mayor acidosis e hipofosfemia en las primeras semanas, con alta excreción urinaria de Ca y P, uso de vancomicina y aminoglicósidos.

No hay información suficiente para recomendar medidas de prevención y manejo hasta el momento. Las xantinas, furosemida y corticoides aumentan la calciuresis, y también se han asociado a mayor riesgo de nefrocalcinosis. Hay resultados contradictorios respecto de si la nefrocalcinosis en el prematuro puede asociarse a secuelas en la función renal en etapas posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams SA; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics 2013; 131(5):e1676-83.

Abrams SA, Hawthorne K, Placencia J, Dinh K. Micronutrient Requirements of High-Risk Infants. Clin Perinatol 2014; 41:347-61.

Ahmed SF. Prevalence and characteristics of rib fractures in ex-preterm infants. Pediatrics 2012; 130:1116-19.

Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G *et al.* Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants--it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. PLoS One. 2013;8(8):e72880.

Christmann V, de Grauw AM, Visser R *et al.* Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 58(4):398-403.

Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. Acta Pædiatr 2005; 94(449 Suppl):87S-92S.

Goldmuntd E. Di George syndrome: New insights. Clin Perinatol 2005; 32(4):963-78.

Hsu SC. Levine MA. Perinatal calcium metabolism: Physiology and pathophysiology. Semin Neonatol 2004; 9:23-36.

Merheb R. Arumugam C. Lee W. Collin M *et al.* Neonatal Serum Phosphorus Levels and Enamel Defects in Very-Low-Birth-Weight Infants. J Parenter Enteral Nutr 2015 first published on March 2, 2015 DOI: 10.1177/0148607115573999.

Mimouni F. Mandela D. Lubetzky R. Senterren R. Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D Requeriments of the preterm infant. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet Basel Karger 2014; 110:140-51.

Mizumoto H. Mikami M. Oda H. Hata D. Refeeding syndrome in a small-for-dates micro-preemie receiving early parenteral nutrition. Pediatr Int 2012; 54(5):715-17.

Moreira A. February M. Geary C. PTH levels in neonates with suspected osteopenia. J Paediatr Child Health 2013; 49:12-16.

Pieltain C. de Halleux V. Senterre TH *et al.* Prematurity and Bone Health. World Rev Nutr Diet 2013; 106:181-88.

Schulzke SM. Kaempfen S. Trachsel D. Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 22; 4:CD005387.

Staub E(1). Wiedmer N. Staub LP *et al.* Monitoring of urinary calcium and phosphorus excretion in preterm infants: comparison of 2 methods. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014 Apr;58(4):404-08.

Tinnion RJ. Embleton ND. How to use alkaline phosphatase in neonatology. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2012; 97(4):157-63.

Van de Lagemaat M. Rotteveel J. Schaafsma A. van Weissenbruch M. Lafeber H. Higher Vitamin D Intake in Preterm Infants Fed an Isocaloric, Protein- and Mineral-Enriched Postdischarge Formula Is Associated with Increased Bone Accretion. J Nutr 2013; 143:1439-44.

INFECCIONES CONGÉNITAS Y PERINATALES

21

M. Ferres G. • S. Urzúa B. • N. Le Corre P.

Las infecciones congénitas y perinatales corresponden a todo evento infeccioso que puede afectar al feto durante la gestación, en el período intraparto o después del parto. El impacto de ellas en el feto o recién nacido (RN) tiene un espectro amplio, desde la ausencia de síntomas y signos hasta el daño de parénquimas vitales con secuelas o muerte. La magnitud del daño depende de varios factores, entre ellos: el agente infectante y su virulencia, la EG del embarazo o del RN, la inmunidad previa de la madre, la sospecha clínica, los recursos disponibles para hacer diagnóstico de laboratorio y la existencia de alternativas terapéuticas a utilizar (Tabla 21-1).

Si bien el acrónimo TORCH se usó por muchos años, cada día es menos utilizado, fundamentalmente por el incremento de los agentes capaces de hacer daño en la gestación o al RN. Las manifestaciones clínicas suelen ser comunes para diversos agentes, lo que dificulta el enfoque clínico. Por esta razón, al momento de plantear el diagnóstico debe considerarse la epidemiología de cada región y buscar para cada agente probable los antecedentes clínicos maternos, identificación de eventos de exposición a infecciones, síntomas durante el embarazo, exámenes de laboratorio relevantes y antecedentes médicos e infecciosos previos al embarazo (historia de varicela, hepatitis, rubéola, herpes, vacunas recibidas, antecedentes de transfusión, promiscuidad sexual, drogadicción intravenosa, enfermedades de transmisión sexual, ingesta de alimentos crudos o no desinfectados, composición familiar, área de residencia, antecedente de exposición profesional a niños, tenencia de mascotas, etc.). En el RN, además de la evaluación clínica, deben solicitarse exámenes de laboratorio específicos para la infección sospechada (Tabla 21-2).

Con fines puramente didácticos, se presenta este capítulo por agentes señalando las formas de presentación más comunes, sus opciones de diagnóstico y terapia cuando estén disponibles.

Tabla 21-1. Agentes virales de infecciones congénitas y perinatales

Transmisión congénita	Transmisión perinatal
Transplacentaria	Parto
Citomegalovirus	Citomegalovirus (CMV)
Virus de inmunodeficiencia humana	*Herpes simplex*
Virus Zika	Hepatitis B
Rubéola	Virus de la inmunodeficiencia humana
Herpes simplex	Virus papiloma
Varicela zóster	Enterovirus
Parvovirus B19	Parechovirus
Hepatitis B y C	Varicela zóster
HTLV I	
Parotiditis	Lactancia materna
Virus coriomeningitis linfocitaria	CMV
	VIH
Ascendente	Transfusiones
Herpes simplex	CMV
	VHB, VHC, VIH (excepcionales desde que la sangre de banco se somete a tamizaje viral)
	HTLV I
	Asociado con la atención de salud
	Varicela zóster
	Enterovirus
	Herpes simplex
	Rotavirus
	Virus respiratorios
	Enterovirus
	Parechovirus

Tabla 21-2. Métodos de diagnóstico para algunas infecciones virales congénitas o perinatales

Agente	Diagnóstico materno	Diagnóstico recién nacido
Rubéola	Serología IgG e IgM	Serología IgM Determinación seriada y seguimiento de títulos de IgG
CMV	Serología IgM Seroconversión IgG	Cultivo o PCR de orina o saliva durante las dos primeras semanas de vida
Herpes simplex	Cultivo, PCR o IFD Secreción o lesión cutánea o genital interna o externa	Cultivo (vesículas, hisopado conjuntiva, nasofaríngeo, boca y perianal) Adicionalmente (y no en reemplazo del cultivo) PCR de lesiones sospechosas, hisopado conjuntiva, nasofaríngeo, boca y perianal
Varicela	PCR o IFD de lesiones de piel	PCR o IFD de lesiones de piel
Hepatitis B	Determinación de HBsAg y HBeAg y anti-HBsAg, anti-HBcAg y anti-HBe	Determinación seriada de HBsAg, anti-HBsAg, IgM anti-HBcAg
VIH	Serología IgG (ELISA de cuarta generación y una técnica confirmatoria como Western blot)	PCR Antígeno p 24 Determinación seriada de IgG
Parvovirus B 19	Serología IgG e IgM, seroconversión de IgG PCR de líquido amniótico, sangre fetal	Serología IgG e IgM
Enterovirus Parechovirus	Cultivo viral PCR en sangre, LCR	Cultivo viral / PCR (sangre, LCR, deposiciones, secreción nasofaríngea)

INFECCIONES CONGÉNITAS

INFECCIONES VIRALES

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita a nivel mundial. En los EE.UU. se presenta en el 0,5% al 1% de todos los RN. La infección por CMV en humanos está ampliamente difundida en la población general.

Como todos los virus de la familia *Herpesviridae*, luego de una primera infección se establece una infección latente con reactivaciones periódicas a lo largo de la vida y excreción del virus en fluidos como saliva, orina, secreciones genitales, leche materna, y ocasionalmente sangre. Las madres que se infectaron previo al embarazo no están exentas de poder transmitir el virus al feto en gestación, ya sea por reactivaciones del virus durante el embarazo o por una reinfección por una cepa diferente. Sin embargo, la transmisión en estas condiciones es en bajo porcentaje (10%). La infección primaria que ocurre durante el embarazo es la que se transmite con mayor frecuencia y presenta efectos fetales más severos.

Epidemiología. La infección por CMV puede ser adquirida por el feto o el RN por diversos mecanismos: para el feto la vía transplacentaria es la más importante, luego durante el parto por contacto y deglución o aspiración de secreciones genitales infectadas, y durante el período de lactancia a través de la ingesta de leche materna con CMV excretado por la madre.

La mujer gestante puede adquirir el virus a través de un contacto estrecho persona a persona, que esté excretando CMV en algún fluido corporal. Por ejemplo, contacto directo con niños, preferentemente preescolares que, cursando una infección primaria asintomática, eliminan el CMV en saliva y orina. Otros mecanismos de contagio menos frecuentes son el contacto sexual y las transfusiones sanguíneas y trasplantes.

El porcentaje de mujeres que alcanza la edad fértil sin haber tenido infección por CMV varía según la región geográfica y el nivel socioeconómico (NSE). En Chile, el grupo de mujeres susceptibles a CMV varía entre el 5% y el 50% (NSE bajo y alto, respectivamente). Alrededor del 3% al 5% de las susceptibles pueden adquirir la infección durante el embarazo. De acuerdo a estudios clásicos de transmisión de CMV, el riesgo de traspaso al feto durante una infección primaria es del 40%, y el 10% de los fetos infectados, presentan síntomas al nacer con una letalidad del 10% al 20%. De los que nacen asintomáticos, alrededor del 15% presenta secuelas tardías y en el 7% secuelas auditivas. En las mujeres previamente expuestas al virus, la infección se reactiva en alrededor del 10% durante el embarazo, y de estas el 10% lo transmite al feto. Los fetos infectados pueden también presentar síntomas severos, aunque la proporción de ellos en relación con los asintomáticos no está del todo establecida. En el 5% al 10% de estos niños se puede detectar alguna secuela durante la infancia, como la hipoacusia.

Cuadro clínico. La infección congénita (transplacentaria) afecta del 0,5% a 2% de los niños; la mayor parte de estas infecciones es producto de reactivaciones del virus durante el embarazo. El 10% de los RN con infección congénita presentan síntomas, la mayoría de los cuales han adquirido el virus durante la primera infección materna. La infección

transplacentaria puede ocurrir en cualquier período de la gestación, pero la infección en períodos más tempranos se asocia con un mayor riesgo de enfermedad fetal severa.

La infección sintomática puede presentarse con compromiso de múltiples sistemas: prematuridad, retraso crecimiento intrauterino (RCIU), anemia y trombocitopenia, hepatitis e hiperbilirrubinemia. Esta presentación tiene la más alta letalidad (10% al 20%). Otra presentación, con predilección por el sistema reticuloendotelial y el sistema nervioso central, se caracteriza por síntomas que indican mayor cronicidad de la infección, tales como RCIU, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, pérdida auditiva, microcefalia y calcificaciones periventriculares. Las secuelas que se presentan durante la infancia son: hipoacusia, retraso del desarrollo psicomotor o retardo mental, defectos visuales, del lenguaje y del esmalte dental.

Del 5% al 15% de los niños que nacen asintomáticos manifiesta secuelas tardías a la edad de dos años, siendo la más frecuente la hipoacusia sensorioneural; sin embargo, esta puede aparecer hasta los 6 años de edad. CMV es responsable del 25% de todas las causas de sordera en la infancia en los EE.UU., cifras similares son esperables en nuestro país.

La infección perinatal adquirida peri o posparto en RN de término es generalmente asintomática, sin embargo, puede sospecharse ante alteraciones hematológicas como trombocitopenia, neumonía intersticial o hepatitis, signos que pueden pasar inicialmente inadvertidos o ser atribuidos a otras causas. Las infecciones en prematuros adquiridas por transfusiones o leche materna, pueden ser especialmente graves con compromiso respiratorio, hepático o manifestarse como una sepsis. Las secuelas a largo plazo en estos niños no están aún claras, pero no se ha asociado con hipoacusia.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico de infección primaria materna, poco sospechado por lo inespecífico o ausente de los síntomas, se establece serológicamente mediante determinación de IgM-CMV específica o demostración de seroconversión IgG en muestras seriadas. El estudio de avidez de IgG-CMV aporta en la interpretación de una IgM positiva sugerente de infección actual o reciente, por lo que en esta situación se esperaría encontrar una IgG-CMV con baja avidez. En el caso de infección materna confirmada, se propone monitorizar la infección fetal con reacción de polimerasa en cadena para CMV (PCR) a través de punción del líquido amniótico con 78% de sensibilidad, cifra que se eleva a 80% cuando se suma la PCR de sangre de cordón, sin embargo, esto último debe ser evaluada con cautela ante los riesgos inherentes al procedimiento. El momento recomendado para estos procedimientos es sobre las 21 semanas de gestación y después de 6 semanas del diagnóstico serológico de la madre. El seguimiento con ultrasonografía permite detectar precozmente algunas anormalidades como RCIU o microcefalia. Para el diagnóstico de infección congénita del RN, los exámenes virológicos de elección están orientados a la identificación del virus o su genoma en los fluidos en que el virus se excreta como testimonio de una infección intrauterina. Los ensayos de biología molecular (PCR) y cultivo viral desde orina, saliva, secreciones nasofaríngeas tienen las mejores sensibilidades diagnósticas y entregan los mejores resultados. La pesquisa del virus en sangre está limitada a los niños que son virémicos y la sensibilidad calculada como técnica de *screening* a partir de muestras de sangre seca en papel es pobre, no detectando más de un tercio de los pacientes con infección congénita. Todos los ensayos diagnósticos deben ser realizados durante las primeras 2 semanas de vida con el fin de confirmar una infección intrauterina y diferenciarla de una adquirida durante o posparto. Las muestras de orina o de secreciones (saliva, secreción respiratoria) se obtienen en forma estéril y se transportan a 4 °C (en hielo, sin congelar) al centro de referencia respectivo en un plazo de 24 h. La detección de CMV puede ser realizada por técnica de cultivo rápido en *shell vial* (cultivo con centrifugación y tinción con anticuerpos monoclonales), el resultado se obtiene en 24 h, con sensibilidad y especificidad cercana al 100%. Hoy el uso de técnicas de biología molecular representa las herramientas de primera línea en el diagnóstico de infección congénita, usando como muestras de elección orina o saliva.

El enfrentamiento diagnóstico de CMV como agente causal de patología perinatal, hepatitis-neumonitis, puede intentarse a través del aislamiento o detección del genoma viral desde el órgano comprometido, lo que habitualmente implica el uso de algún método invasivo (biopsia o lavado broncoalveolar). Como alternativa, la detección de genoma de CMV en sangre, que tiene una buena correlación con enfermedad por CMV en los pacientes inmunocomprometidos, puede ser una buena opción. Esto se hace a través de la carga viral de CMV en plasma, los valores obtenidos pueden servir para diagnóstico y seguimiento de aquellos RN en quienes se decide usar terapia antiviral.

La determinación de IgM específica para CMV permite confirmar una infección aguda y es una buena alternativa diagnóstica en los casos en que los cultivos virales no puedan realizarse. En diagnóstico de infección congénita tiene una sensibilidad del 70% aproximadamente.

Manejo y tratamiento. La recomendación actual de la AAP es que los RN con infección congénita sintomática y, con o sin, compromiso del sistema nervioso central reciban, antes de cumplir el mes de vida, valganciclovir oral (16 mg/kg/dosis, 2 veces al día) por 6 meses. Esto avalado en estudios que demuestran mejoría auditiva y mejor desarrollo neurológico a los dos años de vida en los niños que recibieron el antiviral. Si la droga debe ser infundida por vía intravenosa (iv) se recomienda usar ganciclovir (6 mg/kg/dosis, 2 veces al día). Debe realizarse monitoreo periódico de leucocitos, ya que la neutropenia es el principal efecto adverso en un quinto de los niños que reciben VGC-oral y dos tercios de los que usan GCV-iv. No es aún recomendado el uso de antivirales en niños infectados, pero asintomáticos. Si bien aún no hay suficiente información que garantice el uso en RN de pretérmino con enfermedades como neumonía, hepatitis o trombocitopenia severa, puede plantearse el uso de GCV por vía iv por un plazo de dos semanas evaluando la evolución clínica y los cambios

en los parámetros virológicos (carga viral CMV). Si la evolución ha sido favorable sin una completa recuperación, se puede considerar una prolongación del tratamiento por una a dos semanas más.

Existen preparados de inmunoglobulina (IG) hiperinmune anti CMV. Su papel en el manejo de las infecciones congénitas o perinatales no está establecido. Su uso en terapia de la infección primaria materna y prevención de la transmisión congénita parece promisorio, sin embargo, se necesitan estudios controlados para una recomendación mejor fundamentada.

La transmisión de CMV en transfusiones sanguíneas en prematuros y en transfusiones intrauterinas puede ser prevenida mediante el uso de sangre seronegativa, o mediante el uso de algún mecanismo de eliminación de las células infectadas (filtración o congelación con glicerol).

Los RN hospitalizados con infección por CMV deben ser atendidos con precauciones estándar. Los principales fluidos contaminados son la orina, las secreciones respiratorias, saliva y sangre.

Herpes simplex

Se reconocen dos tipos de virus *Herpes simplex* (VHS): VHS 1 y VHS 2, que difieren en su epidemiología, características genómicas, antigénicas y manifestaciones clínicas. Las infecciones genitales maternas y de los RN nacidos son causadas mayoritariamente por VHS 2 (85% al 90%) e infrecuentemente por VHS 1. Luego de producir una infección primaria, el VHS establece una infección latente en las células neuronales de los ganglios sensitivos. La infección se reactiva con una periodicidad variable con excreción viral asintomática o produciendo lesiones vesiculares o ulcerosas en piel de genitales, región perianal y mucosas. La transmisión al RN depende de la presencia del virus en el momento del parto en el tracto genital, ya sea por una infección primaria o recurrente, sintomática o asintomática, con lesiones o sin ellas.

Epidemiología. La infección genital por VHS se transmite por contacto directo, generalmente sexual. El herpes genital es una infección de frecuencia creciente, especialmente en grupos de alto riesgo (promiscuidad sexual, otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), infección por VIH, pareja con herpes genital). Los estudios de prevalencia en adultos entregan cifras que varían de acuerdo al país de origen, raza y presencia de factores de riesgo en la población. Los valores oscilan entre el 10% a más del 50%, siendo constante los valores más altos entre los que consultan a clínicas de ETS, raza negra e hispánica y, en forma global, los valores son más altos en las mujeres.

El 0,5% al 4% de las embarazadas presenta síntomas y signos compatibles de una infección herpética durante algún momento del embarazo; la mayoría de ellas son reactivaciones de la infección latente. Una alta proporción de estas infecciones son asintomáticas y solo se evidencian por detección del virus a través de un examen virológico (PCR, cultivo viral o IFD). Aproximadamente, dos tercios de las mujeres que adquieren herpes genital durante el embarazo no tienen síntomas que sugieran la infección genital, lo que concuerda con el hallazgo de que el 60% al 80% de las mujeres, que tienen un niño con herpes neonatal, no tienen evidencias clínicas de lesiones genitales al momento del parto, ni antecedentes clínicos en ella o su pareja sexual.

Estudios realizados en embarazadas en trabajo de parto demuestran en forma consistente que entre el 0,3% y el 0,5% de las mujeres excreta el virus en forma asintomática en el momento del parto. Paradojalmente, la incidencia de infección por virus herpes neonatal es baja, 1 por 1.000 a 3.000 RN vivos. Esto se explica por la baja frecuencia con que se transmite el virus desde las madres con infección activa.

La infección del RN puede ser adquirida en tres períodos de la gestación: intrauterino, periparto (perinatal) y posparto (posnatal). La mayoría de los niños (85%) se infecta en el período perinatal, el 10% en el posnatal, y solo el 5% adquiere la infección *in utero*.

Los factores que influyen en la transmisión del virus herpes desde la madre al niño son: tipo de infección materna (primaria o recurrente); presencia de anticuerpos maternos para VHS 1 o 2; duración de la ruptura de membranas; integridad de las barreras mucocutáneas del niño y tipo de parto.

La transmisión del VHS desde la madre al RN se ha estimado en el 57% cuando la madre cursa con una infección primaria al momento del parto y no posee anticuerpos séricos para VHS 1 o 2; del 25% cuando cursa un primer episodio de VHS 2, pero posee anticuerpos para VHS 1, o viceversa; y del 2% cuando se trata de una reactivación herpética.

Cuadro clínico:

Infección congénita. Es el resultado de la transmisión del virus por vía transplacentaria. Ocurre infrecuentemente durante infecciones primarias en el embarazo. Las manifestaciones clínicas denotan secuelas de un proceso infeccioso crónico de muy mal pronóstico. El cuadro clínico se caracteriza por lesiones vesiculares (ocasionalmente confluentes simulando impétigo buloso o piel escaldada) y áreas de cicatrización fibrosa en la piel, coriorretinitis, RCIU, microcefalia o hidroanencefalia, hepatoesplenomegalia, ictericia, trastornos de la coagulación y convulsiones. El pronóstico es frecuentemente fatal, aun con tratamiento.

Infección perinatal. La infección adquirida peri o posparto se manifiesta clínicamente entre los 7 y 20 días de vida. Se reconocen tres formas clínicas: infección diseminada (25%), encefalitis (35%) e infección localizada de la piel, ojos u orofaringe (40%). Estos síndromes no son excluyentes y pueden superponerse durante el curso de la infección. La infección diseminada se caracteriza por un cuadro de tipo séptico progresivo con fiebre o hipotermia, letargia, problemas de alimentación, ictericia, distrés respiratorio, convulsiones y eventualmente *shock*. Los síntomas neurológicos son prominentes en el 60% de estos casos. El 90% de los pacientes con compromiso mucocutáneo presentan lesiones vesiculares, sin embargo, la ausencia de ellas no excluye el diagnóstico de

ninguna de las formas clínicas. Los órganos más afectados en la forma diseminada son el sistema nervioso central, hígado y glándulas adrenales y con menor frecuencia los pulmones (neumonitis herpética), esófago, estómago, bazo, riñones, páncreas y miocardio. Sin tratamiento el paciente se deteriora progresivamente, con una mortalidad del 90%.

En más de un tercio de los pacientes la infección del SNC no presenta compromiso de otros órganos, pero puede acompañarse de lesiones vesiculares en la piel o lesiones oculares. El momento de presentación es usualmente más tardío que la forma diseminada, alrededor del día 16 a 19 posparto. Las manifestaciones clínicas incluyen letargia, irritabilidad, temblor, abombamiento de la fontanela, inestabilidad de la temperatura corporal, convulsiones focales o generalizadas, opistótonos o parálisis flácida. Sin tratamiento el pronóstico es fatal en el 50% de los casos y cerca del 100% de los sobrevivientes presenta secuelas neurológicas.

Las infecciones localizadas generalmente tienen buen pronóstico. Estas pueden comprometer la piel, ojos o mucosa oral. En la piel se presenta como pequeñas vesículas de fondo eritematoso que aparecen en el área de la presentación en el parto y se extienden a otras áreas del cuerpo. Ocasionalmente, las vesículas forman bulas de 0,5 a 1 cm. La infección ocular compromete la conjuntiva, la córnea y eventualmente puede conducir a cataratas y coriorretinitis.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico materno requiere de un alto nivel de sospecha y en presencia de lesiones vesiculares o úlceras se debe recurrir a un método de diagnóstico rápido, sensible y específico que permita tomar conductas orientadas a la prevención del contagio del RN al momento del parto. Las técnicas de PCR tienen estas cualidades y permiten, además, la diferenciación del VHS 1 y 2. Otro método rápido es la inmunofluorescencia directa (IFD) de lesiones, esta técnica tiene una excelente correlación con el cultivo viral, y para un buen resultado debe tenerse especial cuidado con la calidad de la muestra asegurando una buena celularidad y que las lesiones no tengan más de 3 a 4 días de evolución. Los cultivos virales tienen una buena sensibilidad, pero no en herpes recurrente, ya que las cargas virales son menores y pueden obtenerse resultados falsos negativos. Esta opción diagnóstica no está ampliamente disponible y sus resultados más precoces pueden estar disponibles a las 24 h de inoculación de la muestra. En cuanto a las pruebas serológicas hay evidencia creciente de que la prueba de avidez de anticuerpos específicos puede resultar útil para evaluar el riesgo de infección neonatal. La presencia de IG IgG para VHS 2 de baja avidez en suero de mujeres embarazadas se ha correlacionado a corto plazo con un riesgo elevado de infección neonatal.

Para el diagnóstico de la infección del RN la Academia Americana de Pediatría (*Red Book*, 2015) recomienda hacer estudio con cultivo viral y opcionalmente complementar con PCR de VHS en las siguientes muestras:

- Muestras de superficie como hisopado de la boca, nasofaringe, conjuntiva y perianal.
- Muestras de hisopado de la base de las vesículas encontradas en piel o mucosas.
- Muestras de LCR y de sangre para ser procesado solo por PCR de VHS.
- Muestra de sangre entera para medir alanina aminotransferasa.

Los ensayos de PCR de VHS se proponen como un complemento a las técnicas de cultivo viral, que es considerada como el estándar de oro. Los cultivos positivos obtenidos y que hayan sido tomados a más de 12 o 24 h del nacimiento indican que hay replicación viral activa y es altamente compatible con infección del RN y no contaminación al paso por el canal del parto. Los ensayos de PCR de sangre pueden ser beneficiosos en el diagnóstico de la infección neonatal, pero no deben ser utilizados para definir extensión de la enfermedad y duración de tratamiento ni para monitorear en forma seriada efectividad del tratamiento antiviral.

Cualquiera de las 3 manifestaciones de la enfermedad neonatal por VHS (diseminada, SNC, compromiso mucocutáneo) pueden cursar con viremia y siembra del SNC, por lo que es razonable realizar punción lumbar y descartar la presencia de herpes en el SNC en cada una de las modalidades de presentación.

Como opciones de diagnóstico rápido en el estudio de lesiones vesiculares la IFD es un buen recurso diagnóstico complementario al cultivo celular. Las pruebas serológicas no son de utilidad en el diagnóstico del RN con infección.

Manejo obstétrico y perinatal preventivo. El manejo obstétrico de la embarazada con antecedentes de infección genital herpética o con lesiones activas es controvertido. El principal argumento es que en el 60% al 80% de los niños con herpes neonatal sus madres no tienen el antecedente de la infección herpética genital, por lo que la cesárea representaría un recurso sobreutilizado sin lograr una efectiva disminución de los casos de RN infectados. Sin embargo, no cabe duda de que el procedimiento efectivamente reduce la transmisión en aquellas situaciones en que se puede documentar la excreción viral materna al momento del parto. El solo antecedente de infección herpética recurrente no es una indicación de cesárea. Si hay rotura prematura de membranas de más de 4 h la eficacia para prevenir la infección del parto por cesárea disminuye significativamente.

Todo RN con herpes neonatal debe ser mantenido en aislamiento de contacto durante toda su enfermedad. No está indicado separarlo de su madre. Aquellos RN con sospecha de haber sido expuestos al VHS deben también mantenerse con aislamiento de contacto hasta descartar el diagnóstico.

El personal de la Unidad de Neonatología con lesiones herpéticas activas en la mucosa oral tiene un bajo riesgo de transmitir la infección a los pacientes que cuidan. No siempre es necesario excluirlos de las funciones clínicas que desempeñan, pero estos deben mantener especial cuidado en cubrir las lesiones y no tocarlas, evitar contacto directo de la lesión con los pacientes (por ejemplo, besos), y observar

estrictamente directivas de lavado de manos. El personal con lesiones en los dedos de las manos (panadizo herpético) no debe atender pacientes y debe asignárseles otras funciones, hasta que sus lesiones hayan sanado.

Tratamiento. Todo RN o lactante menor con sospecha de infección por virus herpes debe recibir tratamiento antiviral con aciclovir iv. La precocidad del inicio del tratamiento es un factor crítico para su éxito. La dosis recomendada es de 60 mg por kg por día iv, dividido en 3 dosis y por un plazo de 14 días para la forma localizada y de 21 días para la forma sistémica y SNC. En esta última situación, se debe controlar PCR VHS en LCR hacia el término del tratamiento con el objetivo de documentar presencia o ausencia de ADN viral en el SNC. Si en este control el PCR sigue positivo se debe continuar el tratamiento por otra semana y volver a controlar con PL hasta lograr su negativización.

El uso de aciclovir en dosis más altas ha reducido la mortalidad a un año plazo al 29% en la forma sistémica y al 4% en el compromiso del SNC. El principal efecto observado entre los RN que reciben aciclovir iv por períodos prolongados es la neutropenia.

Todo niño que haya sufrido una infección neonatal por VHS, independiente de su clasificación, debe recibir tratamiento supresor con aciclovir vía oral, por 6 meses con el objeto de evitar recurrencias y en el caso de compromiso del SNC mejorar el resultado neurológico final. Las dosis recomendadas son 300 mg por metro^2 en tres dosis diarias.

Los RN con compromiso ocular deben ser evaluados por oftalmólogo y recibir junto con la terapia parenteral, antivirales tópicos.

Para los RN que hayan nacido por parto vaginal de una madre en la que se haya documentado infección por VHS (RN expuestos a VHS), se recomienda realizar cultivo viral y PCR a las 24 y 48 h de vida, observación clínica cercana y eventualmente utilizar profilaxis con aciclovir. Esta situación se presenta cuando el resultado del cultivo o PCR tomado de lesiones sospechosas durante el parto, llega al médico tratante después de que el parto vaginal ha ocurrido. El tratamiento profiláctico con aciclovir en un RN expuesto al virus herpes *simplex* en el momento del parto está indicado en los RN nacidos de madres con un primer episodio herpético (la madre no refiere haber tenido herpes antes), en madres con infección primaria documentada, en RN prematuros, o aquellos que hayan sufrido alguna lesión de continuidad durante el trabajo de parto.

En Tabla 21-3 se resume tratamientos de CMV y VHS.

Varicela zóster

Es un virus de amplia distribución en la comunidad, causa la varicela o "peste cristal" como primera infección y luego de establecer latencia en neuronas de los ganglios sensoriales puede reactivarse, tardíamente en la vida, con manifestaciones clínicas de herpes zóster.

Epidemiología. La varicela es una enfermedad que ocurre predominantemente durante la infancia en los países que aún no cuentan con la vacunación universal. El 90% de los adultos en países de clima templado ha tenido la enfermedad a los 20 años de edad. La infección deja inmunidad de por vida, por lo tanto, desde el punto de vista obstétrico, solo el 5% al 10% de las mujeres en edad fértil son susceptibles a la infección. La infección se transmite por vía respiratoria o por contacto directo con las lesiones del paciente con varicela o herpes zóster. El período de incubación promedio es de 14 a 18 días. La infección durante el embarazo puede transmitirse al feto por la ruta transplacentaria; los efectos sobre este varían de acuerdo con el período del embarazo en que ocurre la infección. Durante las primeras 20 semanas de gestación la varicela se asocia con un riesgo de síndrome de varicela

Tabla 21-3. Tratamiento de infecciones por herpes *simplex* y citomegalovirus

Virus	Antiviral	Dosis	Duración (días)
Herpes simplex Infección localizada o mucocutánea	Aciclovir	30 mg/kg/día iv fraccionado en 3 dosis	14
Infección generalizada y/o compromiso del SNC			21
			En el caso de infección en SNC control al término de los 21 días de tratamiento control de PCR del LCR y de permanecer positiva continuar ACV hasta negativización del LCR
Citomegalovirus Infección congénita sintomática con/sin compromiso del SNC	Valganciclovir	32 mg/kg/día ORAL fraccionado en 2 dosis	6 meses
De requerir ser infundida por vía iv	Ganciclovir	12 mg/kg día iv fraccionado cada 12 h	
Infección posnatal	Ganciclovir	igual	14 días y reevaluación

congénita del 0,8% al 2%. El riesgo de malformaciones parece ser mayor cuando la varicela ocurre entre las 14 y 20 semanas (2%), que cuando ocurre antes de las 13 semanas (0,8%). La infección entre las 20 a 36 semanas de embarazo puede ser transmitida al feto, pero raramente resulta en daño. Los hijos de madres que han tenido varicela en el embarazo pueden presentar herpes zóster en los primeros años de vida.

Entre el 25% al 40% de los RN de madres que presentan la erupción vesicular en las últimas 3 semanas de gestación desarrolla infección clínica evidente al nacer o en los primeros días de vida.

La varicela materna en los últimos 5 días del embarazo y los 2 primeros posparto se asocia con exposición intrauterina del feto al virus. Dado que el parto ocurre antes de que la madre haya producido anticuerpos, la transmisión del virus puede tener como consecuencia una infección severa en el RN, que se hace evidente a los 5 a 10 días de vida, con 30% de mortalidad.

Cuadro clínico:

Infección materna. El riesgo de adquirir varicela durante la gestación es bajo, y se estima en 1 a 3 de cada 1.000 embarazos. La historia natural de la varicela en embarazadas se caracteriza por complicaciones médicas y obstétricas: en el 10% al 15% de los casos la infección se complica con neumonía; el 10% presenta parto prematuro y la tasa de mortalidad materna es del 0% a 2%. La infección en el tercer trimestre puede producir parto prematuro. El desarrollo de herpes zóster (reactivación viral) durante el embarazo raramente se ha asociado a transmisión del virus al feto o al RN.

Infección congénita. El síndrome de varicela congénita se caracteriza por extensas lesiones cicatriciales cutáneas asociadas con hipoplasia de las extremidades y dedos rudimentarios, retraso del crecimiento intrauterino, daño del sistema nervioso central, microoftalmia, cataratas, coriorretinitis y atrofia muscular.

Infección neonatal. La infección durante el embarazo puede transmitirse al feto por la ruta transplacentaria; los efectos sobre este varían de acuerdo con el período del embarazo en que ocurre la infección. Durante las primeras 20 semanas de gestación, la varicela se asocia con un riesgo de síndrome de varicela congénita del 0,8% al 2%. El riesgo de malformaciones parece ser mayor cuando la varicela ocurre entre las 14 y 20 semanas (2%), que cuando ocurre antes de las 13 semanas (0,8%). La infección entre las 20 a 36 semanas de embarazo puede ser transmitida al feto, pero raramente resulta en daño. Los hijos de madres que han tenido varicela en el embarazo pueden presentar herpes zóster en los primeros años de vida.

El 40% de los RN de madres que presenta la erupción vesicular durante las 3 últimas semanas del embarazo desarrolla infección clínica al nacer o durante los primeros días de vida. Dado que durante el período prenatal recibieron pasivamente anticuerpos maternos, la enfermedad evoluciona en forma similar a como lo hace un lactante mayor.

Cuando el exantema materno aparece entre los últimos cinco días del embarazo y dos días posparto, la infección en el RN es habitualmente grave. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son neumonía difusa, hepatitis y meningoencefalitis, con el 30% de mortalidad. La mayor severidad de la infección se debe a que el RN recibe directamente el virus en su sistema circulatorio, vía transplacentaria, sin alcanzar a recibir pasivamente IgG materna específica.

Diagnóstico. El diagnóstico de varicela es clínico, observando las características de las vesículas y su distribución, rara vez requiere de confirmación de laboratorio. Sin embargo, cuando las lesiones son dudosas o se requiere documentar virológicamente el diagnóstico, una muestra de hisopado de la base de una lesión intacta permite detectar antígenos virales por IFD o detectar genoma viral por PCR, o cultivar el agente, ambos métodos son muy sensibles cuando se estudian lesiones activas y confirman el diagnóstico. Las determinaciones serológicas raramente se utilizan para diagnóstico de infección aguda, pero son de utilidad en la determinación de susceptibilidad materna a la infección.

Manejo y tratamiento. Ante la exposición a varicela durante el embarazo, debe establecerse si la mujer es susceptible a la infección. El antecedente clínico de varicela se considera evidencia suficiente de inmunidad. Si el antecedente es incierto o negativo, debe realizarse estudio serológico. En mujeres susceptibles (IgG VZV negativas), expuestas al virus, se recomienda el uso de gammaglobulina hiperinmune contra VZV en un plazo no mayor de 4 días postexposición. Se desconoce si el uso de gammaglobulina hiperinmune previene la transmisión al feto. El uso de aciclovir en el embarazo está considerado un medicamento en categoría C por la FDA. Las infecciones severas asociadas con complicaciones siempre deben tratarse con aciclovir por vía intravenosa; no se ha establecido si su uso tiene algún efecto en la transmisión de la infección al feto o al recién nacido.

Los RN de madres que han desarrollado el exantema vesicular en los últimos 5 días antes del parto, o hasta 48 h después del parto, deben recibir IG hiperinmune contra VZV tan pronto como sea posible, en una dosis única intramuscular (IM) de 125 unidades, para prevenir una infección severa. El 50% de estos niños desarrollará erupción vesicular en los primeros 20 días de vida. Los prematuros de menos de 28 semanas hospitalizados y expuestos a un caso de varicela y los prematuros mayores de 28 semanas cuyas madres no tienen antecedentes de haber tenido varicela deben recibir IG hiperinmune.

No se ha demostrado que el aciclovir tenga beneficios en RN con varicela congénita, sin embargo, algunos centros recomiendan su uso.

En RN con varicela adquirida desde sus madres en el período periparto, considerando la alta letalidad, se recomienda usar aciclovir iv (30 mg/kg/día, dividido cada 8 h) por 7 días (Tabla 21-4).

Los pacientes hospitalizados (madres o RN) que estén cursando una varicela deben mantenerse en aislamiento de

Tabla 21-4. Varicela: infección materna e infección fetal

Infección materna* (erupción vesicular)	Porcentaje de infección clínica en RN	Manifestaciones clínicas	Conducta o intervención terapéutica en el RN
0 a 14 semanas	0,8%	Extensas cicatrices de la piel, hipoplasia de extremidades, retraso crecimiento IU	No hay consenso de terapia con ACV ante infección congénita diagnosticada en el RN
15 a 20 semanas	2%	Microcefalia, atrofia cortical cerebelar, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis, atrofia nervio óptico	No hay consenso de terapia con ACV ante infección congénita diagnosticada en el RN
21 a 37 semanas	Raro	Cicatrices de la piel	No hay consenso de terapia con ACV ante infección congénita diagnosticada en el RN
Últimas 3 semanas	25% al 40%	Lesiones vesiculares de la piel	Puede considerarse ACV 30 mg/kg/ día, fraccionado en 3 dosis iv por 7 días
Últimos 5 días y hasta 3 días posparto	25% al 50%	Erupción vesicular, exantema hemorrágico, neumonitis, focos necróticos viscerales diseminados, encefalitis	IG para VZV, 125 UI por una vez im Si el RN desarrolla exantema tratar con ACV 30 mg/kg/día, en tres dosis IC por 7 días

contacto y respiratorio hasta que todas las lesiones estén en etapa de costra. Los RN de madres con varicela deben ser mantenidos en aislamiento respiratorio y de contacto mientras estén hospitalizados. Aquellos RN expuestos a la infección que permanecen hospitalizados por más tiempo deben permanecer en aislamiento hasta completar los 21 días de incubación de la enfermedad.

La vacuna contra la varicela, por ser una preparación de virus vivo atenuado, tiene contraindicación de su uso durante el embarazo.

Rubéola

En el año 2015 la OPS declaró que la región de las Américas se convirtió en la primera del mundo en ser declarada libre de transmisión endémica de rubéola.

La infección por el virus Rubéola es generalmente adquirida en la niñez y en la mayoría de los casos no presenta síntomas. Si una mujer embarazada que no ha recibido vacuna y no tiene inmunidad previa, puede contagiarse y transmitir el virus al feto y tener desde un aborto espontáneo, síndrome de rubeola congénita o infectarlo sin síntomas.

Epidemiología. La epidemiología de la rubéola y del síndrome de rubéola congénita ha cambiado significativamente durante la última década en forma secundaria al amplio uso y efectividad de la vacuna. El virus silvestre tiene una alta contagiosidad y la infección primaria produce inmunidad de por vida. De acuerdo a las prácticas de vacunación, el porcentaje de mujeres en edad fértil susceptibles a la infección debería entregar una cohorte de mujeres con altos niveles de inmunidad a la edad del embarazo.

Sin embargo, de haber circulación del virus silvestre el período de incubación es entre 14 a 21 días, y el período de mayor contagiosidad es de 2 a 4 días antes del exantema y hasta 5 a 7 días después de su aparición.

La infección puede ser transmitida en cualquier momento del embarazo. El riesgo de malformaciones congénitas está presente solo durante las primeras 16 semanas de embarazo; en infección adquirida durante las primeras 8 semanas de gestación el riesgo de malformaciones es del 50%, durante las 9 a 12 semanas es del 40% y de las 13 a 16 semanas del 16%. La severidad de la infección fetal y el número de sistemas comprometidos es mayor mientras más precoz ocurra en el embarazo.

Cuadro clínico:

Infección materna. La gran mayoría no manifiesta la infección o son oligosintomáticas, confundiéndose los diagnósticos con otros cuadros virales o síndrome mononucleósico. El exantema discreto, adenopatías cervicales posteriores y las artralgias son elementos más o menos constantes.

Síndrome de rubéola congénita. Clásicamente se caracteriza por manifestaciones oftalmológicas (cataratas, microoftalmia, glaucoma y coriorretinitis), cardíacas (*ductus* persistente y estenosis de arteria pulmonar, con menor frecuencia defectos del tabique auriculoventricular y coartación de la aorta); auditivos (hipoacusia sensorioneural) y neurológicos (trastornos de conducta, retraso mental y meningoencefalitis). Los pacientes pueden presentar, además, retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, microoftalmia, hipotonía, púrpura trombocitopénica y hepatoesplenomegalia. En radiografías de

huesos largos se pueden observar alteraciones de cartílagos y epífisis.

El síndrome de rubéola congénita se ha asociado con manifestaciones de presentación tardía, tales como: retraso del desarrollo psicomotor, tiroiditis, diabetes *mellitus* y panencefalitis subesclerosante subaguda.

Diagnóstico. En la mujer es importante conocer si tiene pruebas serológicas previas al embarazo para confirmar si es inmune, o el antecedente de vacunación contra la rubéola. Ante exposición de una embarazada a un caso sospechoso de rubéola, debe realizarse, lo antes posible, una determinación serológica de IgG. Si es seropositiva, se considera inmune y el feto no tendría riesgo (muy rara vez se ha documentado daño fetal ante reinfecciones). Si es negativa se considera susceptible y debe realizarse seguimiento clínico y serológico.

En mujeres en quienes se sospeche rubéola, el diagnóstico debe confirmarse serológicamente mediante determinación de IgM o demostración de seroconversión IgG en muestra aguda y convaleciente. Debe tenerse presente que la IgM se hace positiva en el 100% de los casos solo al 5to día después de presentado el exantema, por lo tanto, es mejor tomar la muestra tardíamente en el curso del exantema. En cambio, para realizar curva serológica IgG y estudiar seroconversión, conviene tener una primera muestra lo más precozmente posible.

El diagnóstico de rubéola congénita se basa generalmente en la detección de IgM en suero del RN. Sin embargo, es importante tener en consideración que pueden existir falsos negativos y que se debe privilegiar el uso de ensayos de ELISA con técnica de IgM de captura, que son más sensibles. La IgM contra rubéola en un niño congénitamente infectado declina progresivamente al 50% durante el primer año y rara vez es detectable a los 18 meses de vida. El uso de la RT-PCR a partir de orina o secreciones nasofaríngeas es la alternativa para los casos en que existe una fuerte sospecha diagnóstica y los resultados de la IgM son negativos.

Tratamiento. No existe tratamiento específico.

Prevención. La vacunación universal de niños al año de edad y refuerzo a los 7 a 10 años ha demostrado tener un efecto significativo en la reducción del síndrome de rubéola congénita. Debe considerarse dentro de la buena práctica obstétrica el determinar el estado inmunitario de las embarazadas contra rubéola. En caso de detectarse mujeres seronegativas debe recomendárseles la vacunación en períodos en que no hay embarazo (en especial inmediatamente posparto) y evitar el embarazo en los siguientes 3 meses.

Ante exposición a rubéola de una embarazada con IgG específica negativa, existe experiencia limitada con el uso de IG intramuscular. Ante la carencia de IG hiperinmune, se utiliza la IG comercial que tiene títulos variables de anticuerpos contra rubéola. La dosis recomendada de IG es de 0,55 mL/kg, lo que significa dosis de al menos 20 mL.

Los niños infectados al nacer excretan el virus por orina y secreciones respiratorias altas, por lo que deberían ser mantenidos en aislamiento de contacto durante su hospitalización.

En muchos países como Chile la rubéola se considera una de las enfermedades infecciosas en vías de erradicación, sin embargo, la vigilancia de nuevos casos y la detección de brotes junto con el análisis de los genotipos de los virus identificados son estrategias que deben mantenerse vigentes para lograr el objetivo de la eliminación de esta infección viral.

Hepatitis B (VHB)

Hepatitis B es un virus ADN de doble hebra, perteneciente a la familia *Hepadnavirus*.

Epidemiología. El VHB se transmite por contacto directo con sangre y otros fluidos corporales como las secreciones genitales, por ejemplo. Cada año, el VHB afecta a 350 millones de personas a nivel mundial, existiendo áreas endémicas con altas tasas de portación del virus. Solo el 50% de los infectados presenta síntomas y la cronicidad de la infección es más alta cuando la infección se adquiere precoz en la vida, 90% cuando la infección se transmite en el período de recién nacido. El período de incubación es de 30 a 120 días.

Embarazo y RN. En estudios de cohorte con un gran número de embarazadas, se ha visto que el embarazo no se ve afectado por el VHB, salvo un leve aumento de parto prematuro, pero sin comprometer el crecimiento intrauterino ni aumentar el riesgo de preeclampsia.

Un alto porcentaje de mujeres asintomáticas se diagnóstica durante el embarazo, lo que convierte al embarazo en una oportunidad de pesquisa diagnóstica con implicancias para el pronóstico materno y del niño en gestación.

La transmisión durante el embarazo ocurre por vía transplacentaria (5% al 15%), durante el trabajo de parto (90%) y en el posparto a través de la lactancia materna (raro). Si la infección aguda ocurre en el primer trimestre, el 10% de los RN se contagia; si la infección ocurre en el tercer trimestre, la probabilidad de infección del RN es del 80 al 90%.

Los principales marcadores de infectividad viral son la presencia de HBsAg (antígeno de superficie) y HBeAg (antígeno e) en el suero materno. En un estudio realizado en China, zona geográfica de alta prevalencia, en madres VHB seropositiva, solo hubo transmisión vertical cuando la carga viral en sangre era mayor a 10^6 copias.

No se ha demostrado que VHB produzca malformaciones. Los que adquieren la infección vía transplacentaria pueden tener una hepatitis clínica en el momento de nacer, sin embargo, la mayoría son asintomáticos. Aquellos que adquieren la infección durante el parto, no tienen manifestaciones hasta 30 a 120 días después. El mayor problema asociado con la infección por VHB neonatal es la alta frecuencia en que la infección evoluciona a la cronicidad. El 90% se hace portador crónico de VHB y el 25% al 30% desarrolla cirrosis o cáncer hepatocelular durante los primeros 30 años de vida.

Diagnóstico. El diagnóstico de infección por VHB se realiza mediante detección de antígenos virales y anticuerpos contra este. Los RN con infección congénita tienen HBsAg positivos en el momento de nacer, mientras los que adquieren la infección durante el parto se hacen HBsAg positivos a los 3 a 6 meses de vida. Los anticuerpos anti HBsAg y anti HbcAg (anti-antígeno *core*) pasan la barrera transplacentaria, por lo que no son de utilidad en el diagnóstico de infección neonatal. Los anticuerpos anti HBc tipo IgM se hacen positivos simultáneamente con el HbsAg, y persisten por 3 a 4 meses.

Manejo materno. Las mujeres en riesgo que no han sido vacunadas y son seronegativas pueden recibir la vacuna durante el embarazo, en un esquema abreviado de 0 a 1 y 4 meses, con el 90% de seroconversión.

Aquellas mujeres embarazadas seropositivas, con cargas mayores a 106 copias, deberían recibir terapia antiviral en el tercer trimestre de embarazo. En relación con la vía de parto, aún existe cierta controversia. El riesgo de transmisión en cesárea electiva es 1,6% versus el 3,6% en parto vaginal y el 4,6% en cesárea de urgencia.

Manejo del RN. Los RN de madres con infección aguda o portadoras de HBsAg deben recibir inmunoprofilaxis con **gammaglobulina hiperinmune y vacuna de hepatitis B**. Este esquema disminuye la transmisión del virus en el 95%.

Ambos productos deben administrarse precozmente, ojalá dentro de las primeras 12 a 24 h de vida. La gammaglobulina hiperinmune anti HB se administra en dosis de 0,06 mL/kg im por una vez, y tiene el objeto de cubrir el período que demora la vacuna en producir una respuesta inmune en el paciente. La vacuna se debe administrar dentro de las primeras horas de nacimiento, en forma concomitante a la IG, pero en sitios de inyección diferentes, también IM. La vacuna debe repetirse a los 2,4 y 6 meses de edad para lograr una eficacia del 95%. Estas 3 últimas dosis están incorporadas en la vacuna combinada penta o hexavalente.

Los prematuros menores de 2 kg deben ser seguidos por el infectólogo con HBsAg y anti HBsAg para determinar aquellos que quedaron crónicamente infectados y decidir la necesidad de dosis extras de vacuna.

La lactancia materna no ofrece un riesgo adicional al RN si este ha recibido adecuadamente la IG anti HB y su vacuna. En la actualidad, se suspende la lactancia materna, cuando la carga viral materna es elevada y requiere tratamiento antiviral.

El manejo de la madre y el RN infectado debe realizarse con precaución de contacto al tomar contacto con secreciones y fluidos corporales contaminados. Está indicado el uso de guantes para el aseo genital, de heridas operatorias, aseo del cordón umbilical, o cualquier procedimiento que implique contacto con sangre o secreciones.

Prevención. Vacuna hepatitis B universal a la población infantil y al personal de salud. Tamizaje de las donaciones de sangre.

Hepatitis C (VHC)

El virus de la hepatitis C es un virus ARN de la familia *Flaviviridae*.

Epidemiología. Los principales mecanismos de transmisión están asociados con la ruta parenteral (transfusiones, drogadicción intravenosa, trasplantes y diálisis) y por contacto directo a través de la vía sexual. En la mitad de los pacientes con infección por VHC no es posible identificar factores de riesgo específicos, sugiriendo que tiene vías de transmisión aún no identificadas.

El período de incubación oscila entre 15 días a 6 meses. La prevalencia de infección crónica por VHC en Norteamérica va del 1% al 3% de la población y la incidencia durante el embarazo es del 1% al 2,4%. En Chile, se estiman cifras alrededor del 1%.

Embarazo y RN. La transmisión vertical es hoy la forma más importante de adquisición del virus para un niño, y se ha estimado que esta ocurre en el 6% de los hijos de madres seropositivas.

El VHC se ha relacionado con colestasia intrahepática del embarazo, diabetes gestacional y parto prematuro. La transmisión al feto ocurre en 1/3 de los casos antes del parto y en el 40% a 50% de los casos en el período periparto. La tasa de transmisión aumenta si la madre es, además, VIH (+), alcanzando el 15 a 25% de transmisión. En el feto, se ha asociado con malformaciones congénitas, RCIU y bajo peso al nacer, mayor necesidad de soporte ventilatorio y peor resultado neurológico.

La mayoría de las infecciones agudas son asintomáticas, pero más del 85% de los infectados desarrolla enfermedad crónica.

Diagnóstico. No existe recomendación actual en relación con el *screening* materno prenatal de VHC, salvo que existan factores de riesgo. En tal caso, se debe solicitar anticuerpos anti VHC y/o PCR para VHC si está disponible. Cuando los anticuerpos son negativos y la sospecha de la infección es alta, estos deben repetirse, pues el período de seroconversión dura 6 a 10 semanas.

Si son positivos, es necesario el seguimiento serológico del niño pues los anticuerpos traspasados desde la madre pueden ser detectables hasta los 18 meses de vida. De permanecer positivos más allá de este período, el RN se considera infectado.

En relación con la PCR, si es positiva, se debe repetir para confirmar el diagnóstico. En consideración a que la viremia durante el primer año de vida es intermitente y que algunos niños aun estando infectados no desarrollan anticuerpos, algunos especialistas sugieren seguimiento clínico y de laboratorio (ARN viral) durante el primer año de vida.

Manejo materno. Si la madre es seropositiva, no existen tratamientos actuales que se puedan administrar con seguridad durante el embarazo.

Debe evitarse la realización de procedimientos invasivos durante el embarazo (amniocentesis o cordocentesis).

La vía de parto no afecta la trasmisión al RN, sin embargo, mujeres con cargas elevadas, mayores a 6 x 10^5 copias/mL y rotura de membranas de más de 4 h tienen un mayor riesgo de trasmisión al RN.

Manejo del RN. Durante la atención inmediata del RN deben usarse medidas de precaución de contacto para evitar la contaminación con sangre y secreciones que cubran al RN. No se recomienda el uso de IG posparto y la lactancia materna no debe contraindicarse. En caso de grietas en el pezón, se recomienda suspensión transitoria de la lactancia.

Los RN hijos de madre VHC positivas deben ser seguidos por largo tiempo.

Hepatitis D (VHD)

El virus de la hepatitis D es un virus ARN incompleto, que requiere del VHB para su transmisión y replicación.

Los mecanismos de transmisión son los mismos que para el VHB.

El período de incubación se estima entre 21 y 90 días. Su incidencia es desconocida, pero cuando causa coinfección, la hepatitis es más severa y produce con mayor frecuencia cronicidad y cirrosis. La mortalidad aumenta 10 veces.

Embarazo y RN. Durante el embarazo puede afectar a la madre y si es positiva para VHB es importante buscar evidencias de coinfección con VHD, solicitando anticuerpos anti VHD.

Manejo y prevención. No existe vacuna para este virus y las medidas de prevención son iguales que para VHB, pues la vía de contagio es la misma. El tratamiento es de soporte.

Hepatitis E (VHE)

El virus de la hepatitis E es un virus entérico de genoma ARN y de la familia *Calicivirus*.

Transmisión. Se produce por la ruta entérica, principalmente por ingesta de agua contaminada o carne insuficientemente cocida. Su evolución clínica es similar a la hepatitis A.

La incubación dura 15 a 60 días. Existen 4 serotipos, el 1 y 2 son más prevalentes en países en vías de desarrollo, manifestándose en brotes; en cambio, los serotipos 3 y 4 son más frecuentes en países desarrollados. En Chile se ha informado una prevalencia en población general del 4%. Es más frecuente en inmunocomprometidos, en que el riesgo de evolucionar hacia una hepatitis fulminante es 10 a 20 veces mayor.

Embarazo y RN. La infección por VHE es más frecuente en embarazadas, con una mortalidad que puede alcanzar hasta el 20%, principalmente por insuficiencia hepática. Se ha asociado con parto prematuro, encefalopatía, coagulopatía e inercia uterina. La transmisión fetal ocurre en cualquier momento del embarazo, pudiendo ocurrir en el 60% de los casos. Puede provocar muerte fetal y hepatitis en el RN. No se cuenta con terapia específica y el pronóstico es mejor en la medida que se cuente con terapia intensiva de soporte.

Diagnóstico. Detección de anticuerpos anti VHE. Debe tenerse un alto grado de sospecha de infección por VHE en pacientes embarazadas con insuficiencia hepática con otros marcadores de hepatitis negativos.

Manejo materno. Eel tratamiento es de soporte, en unidades especializadas.

Prevención. Consumo de agua potable, lavado de frutas y verduras y cocinar carne a 70 °C por 20 minutos para inactivar al virus. Actualmente, se están estudiando 2 vacunas recombinantes.

Parvovirus B19

Es un virus ADN simple hebra, que en el ser humano infecta con mayor predilección las células hematopoyéticas; produce una depresión medular transitoria, especialmente de la serie roja y de expresión clínica variable según el huésped. Este virus es conocido por ser el agente causal del el eritema infeccioso (quinta enfermedad), cuadro clínico observado más frecuentemente en niños. La infección puede ser asintomática en adultos, pero puede presentarse también como una artropatía, crisis de anemia arregenerativa en pacientes con alguna hemoglobinopatía de base o como una infección crónica con depresión medular persistente (anemia persistente) en pacientes inmunocomprometidos. La infección de una mujer embarazada puede transmitirse al feto, y asociarse con aborto en las primeras semanas del embarazo, sin embargo, en etapas gestacionales más tardías se relaciona con anemia e hidrops fetal no inmune.

Epidemiología. La seroprevalencia en adultos es de aproximadamente del 50%. Se transmite más frecuentemente por secreciones respiratorias y contacto directo, pero también a través de transfusiones sanguíneas y a través de la placenta. La excreción viral se produce entre el 5to y 12vo día de la infección y el período de incubación dura entre 4 y 14 días, con un promedio de 9 días. Se observan brotes epidémicos en invierno y primavera y se describe un patrón cíclico de la infección por Parvovirus B19 cada 5 a 6 años.

Cuadro clínico:

Infección materna. La infección puede ser asintomática o presentar un leve compromiso del estado general, síntomas respiratorios inespecíficos, *rash* de tipo reticular asociados con artralgias y artritis de pequeñas articulaciones, simétricas. Esta artropatía puede ser persistente por semanas o meses. El típico exantema del eritema infeccioso es poco común en adultos

Infección fetal. La transmisión al feto ocurre en el 30% de los casos de infección por Parvovirus durante el embarazo. La transmisión del virus al feto puede resultar en una infección asintomática, anemia (hidrops), miocarditis y muerte fetal.

Aparentemente, no se relaciona con malformaciones congénitas, aunque se han informado algunos casos aislados de infección fetal asociados con malformaciones oculares, del SNC y lesiones óseas. El 5% al 10% de las infecciones fetales termina en aborto espontáneo; el riesgo de aborto está confinado a las 20 primeras semanas de gestación. Durante este período el riesgo de presentar un hidrops fetal es de 10%. Por otro lado, la infección durante el segundo trimestre presenta un mayor riesgo de desarrollar un hidrops fetal severo, El riesgo de hidrops fetal decae si la infección se presenta al final del segundo y en el tercer trimestre. El virus infecta al precursor eritroide generando una anemia arregenerativa, la que conduce a insuficiencia cardíaca congestiva y esta a un edema generalizado. Parvovirus B19 es responsable de aproximadamente el 10% al 15% de los hidrops fetales no inmunes. En algunos fetos se ha demostrado infección del miocardio (miocarditis) y del hígado (hepatitis).

Diagnóstico. El diagnóstico de infección por Parvovirus B19 en la mujer se basa en la demostración de IgM específica o en la seroconversión de IgG, con técnicas de radioinmunoensayo, ELISA, *Wetern blot* o inmunofluorescencia (sensibilidad del 70% al 80%). La IgM específica es positiva al 3er a 5to día del inicio de los síntomas y puede persistir de semanas a meses. La IgG específica se vuelve positiva a los 7 días y permanece detectable indefinidamente. Casos de infección por Parvovirus recurrente o persistente son muy raros.

De ser necesario, el diagnóstico en el feto puede realizarse por determinación de IgM en muestra obtenida por cordocentesis o detección de ADN viral en sangre de cordón, tejidos fetales o líquido amniótico. La elevación de la alfafetoproteína podría ser útil como marcador de crisis aplástica fetal y muerte fetal, encontrándose con frecuencia elevada al momento de las complicaciones. La ecografía es muy útil para evidenciar la anemia fetal (ascitis, edema cutáneo, derrame pleural y pericárdico) y así plantear la búsqueda activa de Parvovirus en el líquido amniótico.

Tratamiento. En caso de confirmarse la seroconversión materna (asenso de IgG específica de la 2 a 4 semanas), se debe realizar una vigilancia ecográfica del feto en búsqueda de algún signo de hidrops. Los fetos afectados con hidrops pueden ser tratados, dependiendo de su severidad y factibilidad obstétrica, con transfusiones intrauterinas, una vez confirmada la etiología y descartadas otras posibles causas. Su éxito depende del grado en que se encuentre la enfermedad y de los riesgos propios del procedimiento. Se ha utilizado con éxito el tratamiento con IG iv en pacientes inmunodeprimidos con depresión medular crónica. Esta terapia no se ha evaluado en fetos ni RN.

Zika

El virus Zika es un virus de genoma ARN, miembro de la familia *Flaviviridae* y transmitido por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y *albopictus*. Si bien la circulación del virus no es nueva, el año 2016 se estableció una alerta sanitaria al advertirse que junto con el desarrollo de una epidemia de virus Zika en Brasil hubo un incremento de recién nacidos con microcefalia y malformaciones congénitas.

Epidemiología. Además de la transmisión por picadura de mosquitos, se han reportado casos de Zika por transmisión sexual y por la ruta transplacentaria. El virus se ha encontrado también en la lecha materna, pero su transmisión por este mecanismo no se ha documentado.

Cuadro clínico. La gran mayoría de las infecciones son asintomáticas, sin embargo, cuando los síntomas están presentes destaca la fiebre, artralgias, exantema, cefalea y dolores musculares.

En la infección congénita por virus Zika se ha descrito microcefalia severa, disminución de la masa cerebral y un patrón de daño específico en la resonancia magnética de calcificación difusa del parénquima subcortical y del área talámica. Además, se describe compromiso del fondo de ojo, artrogriposis y aumento del tono muscular. Todas estas manifestaciones denotan secuelas secundarias al tropismo hacia el sistema nervioso de este virus y, especialmente, cuando la transmisión ocurre en el primer trimestre del embarazo.

La tasa de transmisión desde una madre infectada al feto no está completamente clara, sin embargo, la magnitud dependerá de la EG, la inmunidad materna previa y una mezcla de factores desde genéticos hasta ambientales. De esta manera, no todas las embarazadas que son afectadas por el virus Zika tendrán un RN con defectos congénitos, esta condición solo representa un aumento en las probabilidades, las que hasta ahora no se han determinado con exactitud.

Diagnóstico. En la madre el diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica y los antecedentes epidemiológicos de exposición al virus. El laboratorio virológico es de ayuda cuando hay positividad de un ensayo de RT-PCR o IgM para virus Zika. Esta última debe ser confirmada por un laboratorio de referencia con ensayos de neutralización, dado que los ensayos de ELISA pueden dar falsos positivos por reactividad cruzada con IgM para virus Dengue u otros *flavivirus*.

En el RN debe realizarse RT-PCR desde suero y orina, más una IgM específica para virus Zika, ojalá dentro de los dos primeros días de vida. En el caso de realizar una punción lumbar es recomendable realizar tanto RT-PCR como IgM para virus Zika en el LCR.

Un PCR e IgM positivo del RN dentro de las primeras 48 h de vida confirma el diagnóstico de infección congénita. Una IgM positiva con PCR negativo hace la infección congénita posible y habría que confirmar la serología en un centro de referencia con un ensayo de neutralización.

Los estudios con imágenes del SNC y musculoesquelético serán de gran ayuda en la evaluación del diagnóstico en el niño.

Tratamiento. Hasta ahora la prevención de los factores de riesgo involucrados en la adquisición de la infección es la única manera de enfrentar esta nueva epidemia. Se trabaja

Tabla 21-5. Manifestaciones clínicas de sífilis congénita

Sífilis congénita temprana	Sífilis congénita tardía
Peso nacimiento < 2.500 g Hidrops fetal Sistema osteoarticular: periostitis, osteocondritis y pseudoparálisis de Parrot Manifestaciones cutáneas: ictericia, exantema maculopapular, condilomas y rágades Visceromegalia: hepatomegalia y esplenomegalia Otras: rinitis sanguinolenta, neumonía alba anemia, nefritis-síndrome nefrósico, LCR anormal y coriorretinitis	Dientes de Hutchinson Queratitis intersticial bilateral Neurosífilis, paresias y tabes dorsal Hipoacusia neural Artritis rodillas Rágades Alteraciones esqueléticas: nariz en silla de montar, perforación del paladar, protuberancia frontal y de mandíbula

intensamente en la elaboración de vacunas y búsqueda de terapias específicas.

INFECCIONES BACTERIANAS

Sífilis congénita

La sífilis, es una enfermedad bacteriana causada por *Treponema pallidum*, espiroqueta de reservorio humano exclusivo. Puede causar infección durante el embarazo, causando aborto (25%), muerte fetal y neonatal (25%), hidrops fetal, prematurez o infección del feto con manifestaciones precoces durante el período perinatal o tardío durante la infancia.

En Chile, la incidencia de sífilis en la población general se ha mantenido estable en los últimos años en alrededor de 20 por 100 mil habitantes. En mujeres en edad fértil, la tasa en el año 2011 fue de 6,8 por cien mil. Del total de casos notificados de sífilis a ese año, el 1,5% corresponde a sífilis congénita y 0,24 por mil RNV.

La infección se transmite al feto en cualquier etapa del embarazo y en cualquier estado de la infección, a través de la ruta transplacentaria o por contacto directo con lesiones ulceradas, en el momento del parto. La transmisión ocurre con mayor frecuencia en las etapas de la infección con mayor bacteremia (sífilis precoz, especialmente sífilis secundaria) y es rara después de una infección materna de más de 4 años de duración. La transmisión de *Treponema pallidum* al feto es prácticamente del 100% durante la sífilis secundaria.

La infección materna produce frecuentemente parto prematuro y más del 50% de los fetos infectados muere.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas en el RN corresponden a una sífilis secundaria en que hay una extensa diseminación del microorganismo. El rango de compromiso clínico va desde recién nacidos totalmente asintomáticos (60%) a pacientes con compromiso séptico severo.

Se clasifica en:

- **Sífilis congénita temprana o precoz:** se manifiesta antes de los 2 años de vida. Puede haber compromiso mucocutáneo, óseo, meníngeo, trombocitopenia, RCIU, hepatoesplenomegalia e, incluso, tener un curso séptico fulminante.
- **Sífilis congénita tardía:** con manifestaciones después de los 2 años de vida y generalmente en la pubertad, en que aparece el compromiso crónico de los órganos afectados (dientes de Hutchinson, lesiones cardiovascular, molares de mora, etc.) (Tabla 21-5).

Diagnóstico. El diagnóstico de sífilis congénita se sospecha ante una historia materna de conducta de alto riesgo (aunque en ocasiones este antecedente no existe), presencia de polihidroamnios, restricción del crecimiento intrauterino, hidrops fetal o placenta de alto peso en el parto. En Chile, el tamizaje para sífilis está bien normado durante el embarazo y se solicita VDRL o RPR materno en 4 momentos. Por lo tanto, antes del alta del RN se debe definir su condición en relación con el diagnóstico de sífilis de la madre.

Un diagnóstico definitivo se obtiene a partir de pruebas directas, como la observación de las espiroquetas en microscopía de campo oscuro a partir de muestras frescas que se obtienen de lesiones genitales, descarga nasal del RN o de la placenta. Es también de gran ayuda la histopatología del tejido placentario cuando este se encuentre aún disponible.

La determinación de IgM específica o la PCR también confirman el diagnóstico, pero no son técnicas ampliamente utilizadas hasta ahora. En general, los métodos directos, son complejos y de baja sensibilidad por lo que la determinación de anticuerpos es aún el método de elección para el diagnóstico.

El diagnóstico presuntivo se realiza mediante pruebas serológicas, las que se clasifican en "no treponémicas", basadas en la detección de reaginas plasmáticas (reacción de Kahn, RPR y VDRL), y "treponémicas", técnicas que utilizan antígenos treponémicos para detectar anticuerpos específicos (FTA-ABS, MHA-TP, ELISA IgG/ IgM). Las pruebas treponémicas son específicas. ELISA IgM en el RN es de utilidad para el diagnóstico de sífilis congénita si el resultado es positivo, confirmando inmediatamente el diagnóstico. Un resultado negativo no descarta una sífilis congénita debido a su baja sensibilidad.

Las siguientes situaciones son diagnóstico de infección congénita:

- RN con serología positiva y con síntomas.

Tabla 21-6. Tratamiento de sífilis

Sífilis temprana	Embarazada Menos de un año de duración Penicilina G, benzatina dos dosis de 2.400.000 U im separadas por una semana Pacientes alérgicos a penicilina: eritromicina 500 mg c/8 h oral por 15 días o tetraciclina 500 mg c/8 h oral por 15 días
Sífilis tardía	Más de un año de duración Penicilina G 2.400.000 U im una vez por semana por tres semanas consecutivas No se recomienda terapia no penicilínica en sífilis tardía; los pacientes alérgicos deben desensibilizarse
Sífilis congénita	Recién nacido Penicilina procaína G 50.000 U/kg/día im por 10 días
< 1 mes	Penicilina cristalina acuosa G 100 a 150 mil U/kg/día im o iv dividida en dos dosis diarias por 10 a 14 días
> 1 mes	Penicilina cristalina acuosa 200.000 a 300.000 U/kg/día, repartido c/6 h por 10 a 14 días.

- VDRL o RPR positivo en el suero del RN, con título dos diluciones mayor que el valor simultáneo materno (ej.: 1:4 la madre y 1:16 el niño).
- VDRL reactivo en LCR o LCR con citoquímico alterado del RN.
- VDRL o RPR que se mantenga inalterado o suba en determinaciones subsecuentes.
- IgM específico positivo.

Las pruebas treponémicas (MHA-TP, FTA-ABS, ELISA específico IgG) corresponden a anticuerpos totales o IgG, por lo que su utilidad en el diagnóstico de sífilis en el RN es limitada por la probabilidad de corresponder a traspaso de anticuerpos maternos. Su persistencia en el tiempo confirma el diagnóstico.

Todo RN debe ser evaluado y tratado como sífilis congénita si su madre tiene un VDRL positivo confirmado por una prueba treponémica y está en alguna de las siguientes situaciones:

- RN sintomático o con exámenes de laboratorio alterados.
- La madre no recibió tratamiento o este fue inadecuado.
- El tratamiento no fue eficaz porque no hubo descenso de los títulos serológicos en el seguimiento materno.
- La madre fue tratada dentro de las últimas 4 semanas antes del parto.
- Recibió tratamiento antes del embarazo y no hay seguimiento serológico materno.
- Contactos sexuales de la madre no tratados.

Se entiende por tratamiento materno inadecuado cualquiera que haya recibido y que no corresponda a penicilina benzatina 2.400.000 im, dos dosis, o penicilina sódica por 10 días iv. En todos estos casos la evaluación del RN debe incluir un completo examen físico, punción lumbar para análisis citoquímico y VDRL de LCR, radiografías de huesos largos, hemograma, pruebas hepáticas, pruebas serológicas no treponémicas cuantitativas de sangre periférica (RPR o VDRL), y otros exámenes dependiendo de cada caso. RPR y VDRL no son equivalentes y el seguimiento debe hacerse siempre con la misma prueba.

Una condición importante de destacar es aquella madre con pruebas no treponémicas (+) en embarazos previos, con pruebas treponémicas que en ese momento fueron negativa y que vuelve a tener una RPR o VDRL (+). En este caso, siempre hay que solicitar nuevamente pruebas treponémicas y confirmar que se mantengan negativas.

Tratamiento. El tratamiento de embarazadas y RN se detalla en la Tabla 21-6. El antibiótico de elección es penicilina G.

Seguimiento. Los RN hijos de madres VDRL o RPR positivas asintomáticos que no fueron tratados como sífilis congénitas deben ser seguidos con VDRL o RPR hasta confirmar el descenso y posterior desaparición de títulos (al menos 1 año). En los niños tratados el seguimiento serológico con pruebas treponémicas permitirá descartar o confirmar, a largo plazo, el diagnóstico de sífilis congénita. Aquellos con LCR alterado o LCR con VDRL positivo deben tener una segunda PL a los 6 meses. De persistir las alteraciones deben recibir un segundo curso de terapia con penicilina G.

Toxoplasmosis

La infección por *Toxoplasma gondii* es una zoonosis frecuente en la población general. Este parásito, cuyo huésped definitivo es el gato y otros felinos, puede ser adquirido por el hombre y producir una infección aguda o crónica. Luego de ocurrida la exposición se produce una parasitemia aguda (intracelular obligado) seguida de una invasión tisular donde se forman quistes; estos permanecen en los distintos órganos de por vida. El riesgo de transmisión vertical se observa exclusivamente en infección primaria.

Epidemiología. La infección puede ser adquirida de tres formas: a) ingestión de quistes en carne insuficientemente

cocida; b) ingestión de quistes a partir de contaminación de las manos, agua o comidas por heces de gato; c) transmisión transplacentaria; d) transfusiones y trasplantes.

La prevalencia en la población general varía según edad, área geográfica, nivel socioeconómico y la presencia de hábitos que aumenten el riesgo (contacto con gatos, ingesta de carne cruda). En Chile, el 25% al 50% de las mujeres en edad fértil ha tenido exposición a *Toxoplasma* y tiene anticuerpos contra el parásito, en los EE.UU. estas cifras varían entre el 15% y el 30%. La incidencia de infección primaria durante el embarazo es de alrededor del 0,1% al 1%. La transmisión materno-fetal se produce en el 40% de los casos, siendo del 15% en el primer trimestre y llegando al 60% en el tercer trimestre.

La infección congénita se produce solo a partir de infección primaria en la madre. La transmisión transplacentaria es más frecuente mientras más avanzada está la gestación. Los síntomas clínicos, sin embargo, son más severos en infecciones congénitas adquiridas durante el primer trimestre.

Cuadro clínico:

Infección materna. Generalmente, es asintomática o presenta síntomas transitorios e inespecíficos; el más común es la presencia de adenopatías. Ocasionalmente, se presenta como un síndrome mononucleósico.

Infección congénita. Se estima la incidencia de toxoplasmosis congénita en 1 de cada 1.000 RN vivos. La severidad del compromiso fetal es inversamente proporcional a la EG, teniendo los mayores efectos sobre el feto en las primeras semanas de embarazo. El 50% al 80% de los RN con infección congénita es asintomático al nacer, sin embargo, la mayoría tiene riesgo de desarrollar compromiso neurológico y de retina a largo plazo. Diversos estudios demuestran que en seguimientos de 20 años, el 80% de los RN con infección congénita, asintomáticos al nacer, desarrolla coriorretinitis. En una menor proporción, pero aún en un porcentaje significativo, se observa desarrollo de alteraciones neurológicas, retardo mental y pérdida auditiva.

El 20% al 40% de los RN con infección congénita tiene síntomas al nacer o en los primeros meses de vida; los principales hallazgos se relacionan con compromiso del sistema nervioso central y coriorretinitis. Las manifestaciones clínicas que hacen sospechar la infección congénita no son exclusivas de toxoplasmosis, sino que existe sobre posición de síntomas y signos con otras infecciones. Las manifestaciones más frecuentes son: coriorretinitis, hidrocefalia, microcefalia, síndrome convulsivo, déficit motor, calcificaciones intracraneanas, encefalitis, hepatoesplenomegalia, ictericia, neumonitis, linfadenopatías y trombocitopenia. El LCR muestra un aumento de las proteínas.

Diagnóstico. En el diagnóstico materno la determinación serológica de anticuerpos IgG e IgM específicas son las pruebas más frecuentemente usadas. Sin embargo, ya que la IgM puede ser detectada por más de un año, se requiere complementar repitiendo la IgG a las 2 y 3 semanas, ojalá con determinación de IgA, o mediante el test de avidez de IgG que permite determinar si se trata de IgG producida recientemente o tiempo atrás (si el resultado informa que la IgG es de baja avidez, se debe sospechar infección reciente menos de 3 a 4 meses).

Como diagnóstico prenatal, en casos de seroconversión materna en que se quiera evaluar infección fetal, se cuenta con la prueba de PCR para detectar ADN de Toxoplasma en líquido amniótico que ha demostrado ser altamente sensible y específica. En situaciones a evaluar caso a caso se puede determinar IgM e IgA en sangre fetal. El momento para realizar la punción amniótica es desde las 18 semanas de gestación habiendo pasado más de 4 semanas postinfección materna.

Si el diagnóstico se sospecha en el momento del parto, debe realizarse un examen para la detección de material genético mediante PCR. El estudio histopatológico de la placenta también se puede solicitar pero tiene baja sensibilidad.

La situación clínica más frecuente es la evaluación posparto. En estos casos, debe realizarse una evaluación serológica del RN. La determinación de IgM específica es de utilidad cuando resulta positiva, pero al ser este un examen de baja sensibilidad (del 25% de sensibilidad con inmunofluorescencia indirecta y del 75% con ELISA), queda un número de casos falsamente negativos que hay que investigar por otros métodos. En estos deben realizarse determinaciones seriadas de IgG en búsqueda de títulos ascendentes. Dado que la producción de anticuerpos contra *T. gondii* comienza alrededor de los tres meses en los casos de infección congénita. En todo caso que se sospeche el diagnóstico debe realizarse seguimiento serológico al menos los 6 a 12 primeros meses de vida (IgG negativa al año de vida descarta la infección). También debe realizarse detección de ADN parasitario desde LCR, orina o sangre del RN mediante la prueba de PCR específica. Se deberá solicitar, además, un estudio de fondo de ojos, ecografía cerebral o RM, hemograma, pruebas hepáticas y citoquímico de LCR.

Tratamiento. El riesgo de transmisión vertical de la toxoplasmosis disminuye con el tratamiento de la madre con espiramicina, en dosis de 1 g c/8 h durante todo el embarazo. El tratamiento debe ser iniciado precozmente, ya que tiene importancia en el pronóstico y debe ser acompañado de ecografías seriadas. Si la infección fetal es demostrada en el líquido amniótico, se debe iniciar el tratamiento materno con pirimetamina (50 mg/día, después de la semana 18 por ser teratogénico), sulfadiazina (2 g c/12 h) y ácido fólico (10 a 15 mg/día) hasta el parto para disminuir las secuelas del feto infectado. Se puede también alternar con el uso de espiramicina cada 3 semanas hasta el parto para disminuir la toxicidad de los fármacos.

Se considera que muchos RN con infección congénita, asintomáticos al nacer, desarrollan los signos de la enfermedad posteriormente en la vida, se recomienda tratar tanto los pacientes sintomáticos como los asintomáticos en que se haya hecho el diagnóstico. El tratamiento de la toxoplasmosis congénita debe incluir pirimetamina y sulfadiazina a los que deben agregarse ácido fólico y debe mantenerse por un

año. La pirimetamina se administra en dosis de 1 mg/kg/12 h por 48 h, luego 1 mg/kg/día hasta los 6 meses y posteriormente 1 mg/kg L-M-V, dosis máxima 25 mg (en pacientes asintomáticos se puede pasar a días alternos desde los 2-6 meses). La sulfadiazina se administra en dosis de 100 mg/kg/día en dos dosis. Este tratamiento debe complementarse con ácido fólico 5 a 10 mg oral tres veces por semana. En casos de coriorretinitis progresiva, que afecte a la mácula o encefalitis, se recomienda el uso de corticoides 1 mg/kg/día en dos dosis hasta normalización del LCR o reducción de la inflamación de la retina.

El seguimiento de los pacientes debe incluir un hemograma cada 7 a 15 días mientras dure el tratamiento. Deben realizarse evaluaciones oftalmológicas y neurológicas cada 3 meses por 1 año y posteriormente 1 vez al año.

Prevención. Los pacientes con infección congénita no requieren aislamiento. El *screening* materno es norma en algunos países (Francia), pero en Chile su utilidad aún no es clara. La mejor forma de prevenir la toxoplasmosis congénita es evitar la infección materna. Las mujeres embarazadas que sean susceptibles o desconozcan su condición de inmunidad a la infección deben evitar la ingestión de carne insuficientemente cocida, y reforzar el lavado de manos y cuidado en la preparación de alimentos cuando se manipulen materiales eventualmente contaminados como carne cruda o tierra contaminada con heces de gato (ej.: jardinería y manipulación del animal y sus excretas con guantes).

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas es una infección parasitaria de alta prevalencia en países latinoamericanos. Su agente etiológico, el *Trypanosoma cruzi*, es un protozoo flagelado transmitido por varias especies de insectos hematófagos pertenecientes al género Triatoma. En el hombre, el *T. cruzi* afecta a las células musculares del miocardio, intestino, músculo esquelético y sistema nervioso central.

Epidemiología. La infección por *T. cruzi* es endémica en los países latinoamericanos continentales. En Chile, se observa una prevalencia más alta en la zona norte del país, siendo la Región de Atacama la de mayor prevalencia (4,7%). Por lo general, esta es más alta en zonas rurales, pero ha aumentado significativamente en zonas urbanas.

La infección es transmitida a la persona principalmente por vectores y ocasionalmente por transfusiones de sangre, trasplante de órganos sólidos y alimentos contaminados. En mujeres embarazadas infectadas, el parásito puede ser transmitido al feto a través de la placenta (habitualmente, durante el segundo o tercer trimestre), dando origen a una infección congénita.

Los vectores que transmiten la infección a la persona son insectos pertenecientes al género *Triatoma*; algunas especies de estos insectos se han adaptado al hábitat humano. El vector ataca al hombre generalmente en la noche, y el sitio más frecuente de picadura es la cara. Las formas infectantes del parásito se encuentran en las heces del vector y estas contaminan la herida que deja la picadura. Los animales domésticos representan un reservorio natural del parásito.

En 1999, Chile alcanzó el objetivo de interrupción de la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas y desde el año 2008 se realiza el tamizaje obligatorio a la sangre donada en todo el territorio nacional. Sin embargo, la enfermedad de Chagas sigue siendo un desafío para la salud pública en Chile, siendo necesario mejorar la atención de personas infectadas por *T. cruzi* y el control de la transmisión vertical de la enfermedad.

Cuadro clínico:

Infección materna. La infección por el parásito produce un período agudo de la enfermedad seguida de una fase crónica en que se producen parasitemias recurrentes. Durante la fase aguda, la gran mayoría de las pacientes son asintomáticas, sin embargo, pueden presentar manifestaciones locales secundarias a la picadura del insecto (chagoma) y generales como fiebre, linfadenopatías, y hepatoesplenomegalia. Como complicaciones de la fase aguda se describe miocarditis, arritmias y meningoencefalitis. Durante la fase crónica, hay escasa parasitemia y se habla de forma "indeterminada" o latente cuando es asintomática. El período crónico "determinado" es la forma clínica más grave y las manifestaciones más frecuentes son la miocardiopatía, el megacolon y el megaesófago. La transmisión transplacentaria puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad y repetirse en embarazos sucesivos o transmitirse de una generación a otra. En Chile, se estima que la frecuencia de transmisión vertical de la infección varía entre el 2% y el 10%.

Infección del RN. La infección durante la vida fetal puede producir aborto, muerte *in utero*, parto prematuro, RCIU y bajo peso de nacimiento. La gran mayoría de los RN infectados nacen asintomáticos (70% a 80%). Sin embargo, las manifestaciones clínicas del RN pueden ser secundarias a compromiso del sistema nervioso central (convulsiones, meningoencefalitis). Puede encontrarse también hepatoesplenomegalia, ictericia, anemia, miocarditis, neumonía intersticial (distrés respiratorio), coriorretinitis y lesiones cutáneas con características de chagomas. Los niños infectados que nacen asintomáticos pueden presentar manifestaciones clínicas de enfermedad crónica meses o años después.

Diagnóstico. Se recomienda investigar la condición de susceptibilidad de la madre. En mujeres que viven o hayan vivido en zonas endémicas. En mujeres residentes de zonas no endémicas se realizará un cuestionario buscando algún factor de riesgo (haber recibido transfusiones en zonas endémicas o que su madre o abuela hayan sido positivas para la infección). Si la embarazada tiene anticuerpos (IgG) para *T. cruzi*, el RN debe ser evaluado prospectivamente para detectar la infección precozmente. El diagnóstico de certeza de la enfermedad de Chagas en el RN debe realizarse con métodos directos, visualizando el parásito en la sangre o tejidos o mediante la

determinación de genoma del parásito mediante PCR. Los métodos utilizados para la visualización directa son el examen microscópico directo al fresco, de gota gruesa y el método de microstrout. Estos métodos utilizan sangre recién extraída del paciente y se busca la presencia de los tripanosomas por observación en el microscopio ya sea al fresco, con tinción de Giemsa, o luego de centrifugar la muestra, respectivamente. Tanto la visualización directa como la PCR específica son de utilidad en la fase aguda y en la etapa crónica reactivada. En el 2014, el MINSAL publicó la Norma para Control y Prevención Nacional de la Enfermedad de Chagas. Aquí se define como caso de infección congénita a aquel RN hijo de madre positiva que tiene parasitemias demostradas por dos PCR consecutivas o un examen de visualización directa positivo. Se descarta este diagnóstico con tres PCR negativas (RN, 2 y 9 meses) y examen de visualización directa negativo.

Las pruebas serológicas son un método de diagnóstico indirecto y corresponden a la hemaglutinación indirecta, ELISA, inmunofluorescencia indirecta (IFI) y *Western blot*. La positividad de estas pruebas serológicas indica solo un contacto reciente o pasado con el agente infeccioso y no informan de la etapa de la enfermedad. En el RN la determinación de IgG no es de utilidad para la confirmación de infección congénita, ya que pueden corresponder a traspaso transplacentario de anticuerpos maternos, con excepción de IgM por IFI que confirmaría el diagnóstico, pero con una baja sensibilidad. En algunos casos, si el seguimiento del RN se realiza con exámenes serológicos, idealmente IFI IgG, se deberá controlar a los 9 meses y de persistir positiva se deberá tratar como infección congénita (previa confirmación por una segunda técnica serológica).

Tratamiento. El tratamiento farmacológico debe ser iniciado en forma inmediata luego de haber hecho el diagnóstico. En la actualidad, se utiliza nifurtimox o benzonidazol en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Ambas drogas controlan la parasitemia, reducen el período sintomático y disminuyen la mortalidad por miocarditis y meningoencefalitis. La ausencia de anticuerpos específicos es frecuente de observar después del tratamiento antiparasitario en la etapa aguda de la infección. Estas drogas no parecen tener efecto en la fase crónica y su uso en esta etapa es controvertido.

La dosis recomendada de nifurtimox es de 15 mg/kg/día fraccionado cada 8 h en lactantes, por 90 días. La dosis de benzonidazol es de 7,5 mg/kg/día, fraccionado cada 12 h, y debe administrarse por un plazo de 60 días. La administración de estos medicamentos se inicia en forma escalonada comenzando el primer día con un cuarto de la dosis, la mitad los días 2, 3 y 4 y la dosis total al 5to día. Ambas drogas tienen efectos colaterales que deben ser vigilados, tales como neuropatía periférica, depresión de médula ósea y afecciones dermatológicas.

Malaria

La malaria es una enfermedad frecuente y es la infección parasitaria más importante en los países de clima tropical. La mitad de la población de la humanidad vive en zonas de riesgo de adquisición de malaria, produciéndose entre 300 a 500 millones de casos nuevos por año con 1,5 a 2,7 millones de muertes en el mundo. Chile se encuentra libre de la enfermedad desde 1945 al erradicar efectivamente al mosquito *Anopheles*, vector del *Plasmodium* sp. Los cambios en las condiciones climáticas y el incremento del intercambio comercial y turístico con países en los cuales existe esta enfermedad hacen posible la existencia de malaria en países no endémicos.

La malaria en humanos es producida por diversas especies de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. La mayoría de los casos tiene una evolución benigna, con excepción de la infección por *P. falciparum* que puede producir una malaria severa con mortalidad.

La malaria en la mujer embarazada produce parasitemias más altas y representa mayor riesgo de morbimortalidad materna y fetal (especialmente *P. falciparum*). Este riesgo es mayor en las primigestas, mujeres menores de 19 años y cuando existe coinfección con VIH en países de alta endemia. En zonas endémicas, la infección materna se ha asociado con abortos, muerte fetal, RN bajo peso de nacimiento por RCIU, partos prematuros, anemia y transmisión transplacentaria, produciéndose malaria congénita en el RN.

La transmisión transplacentaria es variable entre el 0% y el 29% con un promedio del 8% dependiendo de la edad, paridad, grado de parasitemia, inmunidad materna, coinfección con VIH y el grado de infección placentaria. La placenta actúa como una barrera importante para la transmisión, siendo más frecuente la infección placentaria que la infección del RN. La infección placentaria produce un infiltrado leucocitario con depósitos de fibrina en los espacios intervellosos, hay liberación de citoquinas con engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto. La infección produce el ingreso de los glóbulos rojos infectados a la circulación fetal sin desarrollar el ciclo hepático o preeritrocítico. Los merozoítos son liberados en condiciones de infectar los glóbulos rojos fetales. La hemoglobina fetal y la baja tensión de oxígeno en la sangre fetal oponen resistencia a la replicación del *Plasmodium*.

Las manifestaciones clínicas en el RN suelen aparecer entre las 2 a 8 semanas de vida en el 96% de los casos. En madres con inmunidad previa los síntomas en el RN pueden aparecer tan tardíamente como 60 semanas. Los síntomas más frecuentes son la fiebre, que no tiene el patrón clásico de la malaria del adulto, irritabilidad, rechazo alimentario, mal incremento ponderal y síntomas respiratorios tipo influenza y diarrea. Al examen, lo más constante es la hepatoesplenomegalia, distrés respiratorio, anemia, ictericia y trombocitopenia. La infección por *Plasmodium falciparum*, al igual que en la embarazada, tiene mayor riesgo de evolución grave con mortalidad elevada.

Diagnóstico. Se basa en la sospecha clínica en RN o lactantes febriles cuyas madres han estado en zonas de riesgo de adquirir malaria en el último año (con o sin síntomas) o han cursado malaria durante el embarazo. En estos casos, se debe realizar un frotis sanguíneo de sangre periférica del RN o lactante, y repetirlo cada 8 o 12 h si la sospecha es fuerte y

los primeros frotis son negativos. Este examen permite hacer el diagnóstico de malaria e identificar el tipo de *Plasmodium*. El examen de gota gruesa, por usar mayor cantidad de sangre, tiene mejor sensibilidad para el diagnóstico, especialmente cuando la parasitemia es baja. También existe disponibilidad de test inmunocromatográfico en sangre, que determina antígenos de *P. falciparum* u otros *Plasmodium*, y de pruebas de diagnóstico molecular. La confirmación del diagnóstico en Chile se realiza en el Instituto de Salud Pública.

Tratamiento. El tratamiento depende del tipo de malaria (grave o no), el tipo de *Plasmodium* y de si se sospecha resistencia. Una malaria grave se define por criterios clínicos y de laboratorio, Si el niño manifiesta compromiso de conciencia, convulsiones, dificultad respiratoria, *shock*, hipoglicemia, ictericia, hemoglobinuria, trastornos de la coagulación, compromiso renal y/o una parasitemia > 2%, se interpretará como un cuadro severo que deberá ser manejado en una UCI. La resistencia del *Plasmodium* se determina por la zona de adquisición de la malaria: *P. falciparum* es resistente a la cloroquina en casi todo el mundo y presenta resistencia a la mefloquina en Tailandia y países vecinos. *P. vivax* presenta resistencia a la cloroquina en Indonesia y Oceanía.

La malaria no complicada, por *P. falciparum* en niños, debe tener una estrecha vigilancia porque pueden deteriorarse rápidamente. La OMS recomienda un tratamiento combinado con artemisinina por 3 días, dependiendo de la sensibilidad del *Plasmodium* según la región donde se adquirió. Se deberá confirmar que las dosis administradas sean retenidas. Una alternativa de tratamiento es el uso de atovoquona-proguanil (Malarone) en dosis de 1/2 comprimido de adulto diario por 3 días (para niños de 5 a 8 kg de peso). Si la especie de *Plasmodium* es no *falciparum*, se utilizará cloroquina (10 mg/kg de base en dosis inicial y luego 5 mg/kg de base, a las 6 h, 24 h y 48 h). En el caso de malaria severa, el niño deberá recibir terapia intravenosa con artesunato 3 mg/kg de peso al ingreso, 12 h, 24 h, 48 h y luego una vez al día hasta recuperar tolerancia oral (mínimo 24 h de tratamiento intravenoso). Al recuperar tolerancia debe proseguir con un tratamiento oral completo. La exanguinotransfusión está indicada cuando la parasitemia (porcentaje de glóbulos rojos infectados) es mayor del 10%. El uso de primaquina no está indicado para ningún tipo de *Plasmodium* en la infección congénita, dado que en esta forma de transmisión no se produce ciclo hepático parasitario y, por lo tanto, hay ausencia de hipnozoitos sobre los cuales actúa esta droga.

INFECCIONES PERINATALES

INFECCIONES VIRALES

Virus hepatitis A (VHA)

El virus de la hepatitis A es un virus ARN de la familia *Picornaviridae*, se transmite por la ruta entérica a través de la ingesta de alimentos contaminados. Su período de incubación es de 30 a 40 días.

Embarazo y RN. La infección durante el embarazo es infrecuente y tiene un curso clínico similar al del adulto sano, aunque se asocia con parto prematuro, siendo la EG promedio de parto a las 34 semanas. Fiebre y albuminemia menor a 3 g/dL se ha visto relacionado con parto antes de las 32 semanas. No se ha documentado transmisión transplacentaria.

Diagnóstico ante la sospecha clínica se debe solicitar IgM e IgG Anti VHA.

Manejo materno. Mujeres en riesgo, que han sido expuestas al virus, vacunar y administrar inmunoglobulina 0,02 mg/kg dentro de las 2 semanas siguientes a la exposición. Ambas terapias son igualmente efectivas y siempre es recomendable la vacuna.

Manejo del RN. Si se considera que el virus se elimina en las deposiciones durante el curso agudo de la infección, este puede transmitirse durante el parto en infección aguda en las últimas semanas de embarazo. En estos casos, se recomienda administrar gammaglobulina IM al RN en dosis de 0,5 mL por una vez.

No se debe contraindicar la lactancia, pues el traspaso por la leche materna es muy infrecuente. El tratamiento es de soporte, pues no existe terapia específica.

Prevención. Tratamiento de aguas servidas a nivel comunitario; lavado y desinfección de frutas y verduras, lavado de manos y eliminación apropiada del material contaminado con heces.

Enterovirus

Los enterovirus son virus RNA pertenecientes a la familia de los *Picornaviridae*. Se agrupan en *Coxsackievirus* A y B, *Echovirus* y *Poliovirus*, a los que recientemente se han agregado dos nuevos serotipos denominados enterovirus 70 (conjuntivitis hemorrágica) y enterovirus 71 (encefalitis y parálisis epidémica). Distintos serotipos son asociados con síndromes específicos (meningitis aséptica, encefalitis, herpangina, pleurodinia, hepatitis, enfermedad mano-pie-boca, miocarditis). Todos pueden producir enfermedad en el RN. La mayoría son causadas por *Coxsackie* B y *Echovirus* 7 y 11. En niños y adultos, la mayoría de las veces son asintomáticas o causan un síndrome febril inespecífico.

Cuadro clínico:

Infección materna. Las infecciones por enterovirus (no polio) son frecuentes durante el embarazo, afectando del 5% al 25% de las gestantes. La infección materna es generalmente asintomática y no existe evidencia cierta de que se asocie con malformaciones fetales. Durante el tercer trimestre del embarazo estos virus pueden causar un cuadro febril con dolor abdominal bajo. Infecciones durante este período se han relacionado con mortinatos (en los que se ha aislado el virus), sugiriendo una infección intrauterina severa y en la que es frecuente encontrar asociada con una miocarditis grave.

Infección en el RN. La infección neonatal puede causar tanto infección inaparente como una enfermedad grave y mortal. La enfermedad severa se puede manifestar con necrosis hepática relacionada con coagulopatía, meningoencefalitis y miocarditis. Esta evolución de carácter diseminado es generalmente fatal en más del 80% de los casos. Algunos serotipos se asocian con una mayor virulencia en los neonatos (*Echovirus* 11 y *Coxsackievirus* B serotipos 1 a 5). Se han comunicado numerosas epidemias en maternidades y unidades de RN. La mayoría de ellas han sido causadas por *Echovirus* 7 y 11 (produciendo fiebre, exantema, apnea y meningitis aséptica) y por *Coxsackievirus* B 1-5 (fiebre, miocarditis o meningitis aséptica).

Se han asociado como factores de riesgo con la evolución severa con compromiso hepático necrótico, la prematurez, el antecedente materno de enfermedad, la precocidad en la presentación de los síntomas (< 7 días), un alto recuento de glóbulos blancos (> 15.000), caída de los niveles de hemoglobina (menor o igual a 10,7 g/dL), y como predictores de letalidad la hiperbilirrubinemia y la miocarditis. Las infecciones posnatales son de menor severidad que las adquiridas *in utero* o durante el parto.

Transmisión perinatal. La transmisión de los *enterovirus* al RN puede ser a través de la ruta transplacentaria, especialmente durante el tercer trimestre, rara vez por la vía ascendente y la más frecuente durante el parto (vaginal y cesárea). La excreción viral en deposiciones, la contaminación del RN al momento del parto, junto a la posterior replicación viral en epitelio respiratorio y digestivo del RN hace a este último mecanismo una efectiva forma de transmisión de la enfermedad.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico, que hasta ahora se sustentaba en el cultivo viral, ha sido mejorado sustancialmente con el uso de técnicas de biología molecular (RT-PCR), que han aportado en sensibilidad, especificidad y rapidez al diagnóstico. Las mejores muestras para el diagnóstico virológico son sangre, LCR y deposiciones. El uso de gammaglobulina iv en altas dosis podría tener beneficios en infecciones neonatales severas y actualmente es recomendada por los expertos, aunque no existe evidencia concreta de su eficacia. No existen antivirales específicos, sin embargo, el uso de pleconaril, un antiviral que impide la adherencia e ingreso del virus a la célula huésped, ha mostrado ser beneficioso en algunas series pediátricas y de adultos en tratamiento de meningitis, por lo que su uso en sepsis neonatal deberá ser discutido y evaluado caso a caso si la droga se encontrará disponible. Los métodos de control incluyen aislamiento de los pacientes infectados (con eventual cierre de la unidad si es de carácter epidémico) y tratamiento de los contactos con IG.

El diagnóstico diferencial se plantea, en algunos casos, con una infección bacteriana o infección por virus herpes. En estos casos es importante considerar precozmente el inicio de tratamientos específicos mientras se efectúan las pruebas diagnósticas.

Infección por virus del papiloma humano

El virus papiloma humano (HPV) es un virus DNA y produce infecciones de piel y mucosas del tracto anogenital, oral y respiratorio. Es el agente causal de verrugas, papilomatosis respiratoria, condiloma acuminata y lesiones del cuello uterino. La infección del tracto genital se manifiesta como lesiones verrucosas sobresalientes (*condiloma acuminata*) o planas (*condiloma plano*) en el introito vaginal, vulva, periné, ano y cuello uterino. El virus se asocia al desarrollo de cáncer cervicouterino y lesiones precursoras. Existen más de doscientos tipos identificados, 40 de ellos afectan la región anogenital. Según su oncogenicidad, se clasifican de alto o bajo riesgo. En Chile la prevalencia global del HPV en mujeres se estimó del 14%. Entre el 1% al 5% de las mujeres en edad fértil presenta lesiones sugerentes de infección por papiloma virus

La infección materna ha sido asociada con papilomatosis laríngea (papilomatosis respiratoria recurrente) en el hijo. La infección raramente se expresa en el período neonatal y en la mayoría de los casos ocurre entre los 2 y 5 años de edad. Se relaciona con una infección por los HPV 6 y 11. La transmisión se produciría en el canal del parto por contacto con las lesiones y secreciones infectadas. Sin embargo, la mayoría de las madres cuyos hijos desarrollaron esta infección no tenían historia de lesiones genitales. La tasa de transmisión varía según los reportes entre el 1% y 18% en mujeres asintomáticas y hasta el 72% en mujeres con evidencia clínica de infección. A pesar de la alta prevalencia de infección genital por HPV, los papilomas laríngeos en los niños son raros, lo que podría relacionarse con una baja carga viral. Esto ha cuestionado la indicación de parto por cesárea en madres que presentan papilomas genitales.

Clínicamente, los papilomas laríngeos se manifiestan por llanto ronco o cambios de la voz, secundarios a papilomas en las cuerdas vocales, tos, disnea crónica. Ocasionalmente, se observan papilomas de la tráquea que producen dificultad respiratoria. El tratamiento de la papilomatosis respiratoria es difícil y debe ser manejado por especialista. La recurrencia local es frecuente, por lo que generalmente se requieren numerosos procedimientos de remoción quirúrgica. La vacuna cuadrivalente actualmente disponible induce la producción de anticuerpos que logran cruzar la barrera placentaria y son detectados en la sangre de cordón. Las estrategias de vacunación anti HPV podrían potencialmente proteger contra las enfermedades relacionadas con los tipos de HPV presentes en la vacuna como lo es la papilomatosis laríngea.

INFECCIONES BACTERIANAS

Chlamydia trachomatis

La *Chlamydia trachomatis* pertenece al grupo de bacterias intracelulares obligadas. Su principal forma de transmisión es por contacto sexual. Este agente bacteriano tiene diferentes serotipos y puede producir variados cuadros clínicos. En el adulto produce principalmente infecciones del tracto genital (salpingitis, cervicitis, epididimitis, uretritis), y es el agente causal del linfogranuloma venéreo. En el RN produce fundamentalmente conjuntivitis y neumonía. *Chlamydia trachomatis*

coloniza las células del cuello uterino; estas células y las secreciones genitales son la fuente de infección para el niño en el momento del parto.

Epidemiología. La infección por *Chlamydia trachomatis* es actualmente la infección por transmisión sexual más frecuente y se estima que en cualquier lugar geográfico, nivel socioeconómico y raza la prevalencia de la infección en mujeres en edad fértil es de por lo menos el 5%. Esta cifra se incrementa cuando otros factores de riesgo están presentes, entre ellos pacientes con múltiples contactos sexuales, adolescentes y nivel socioeconómico bajo. Algunos estudios han mostrado que los embarazos de madres infectadas se han asociado con una mayor incidencia de complicaciones: rotura prematura de membrana, prematurez y bajo peso de nacimiento.

Los RN de madres infectadas tienen un riesgo de adquirir la infección en el momento del parto del 40% al 50% cuando este ocurre por vía vaginal. Este riesgo disminuye significativamente en los RN nacidos por cesárea con membranas intactas. Los niños infectados presentan conjuntivitis en el 25% al 50% y neumonitis en el 10% al 20%.

El período de incubación de la conjuntivitis es de 5 a 14 días posparto y de la neumonitis es de 2 a 4 semanas.

Cuadro clínico:

Conjuntivitis de inclusión. La conjuntivitis de inclusión neonatal se manifiesta, generalmente, después de la primera semana de vida con descarga mucopurulenta unilateral o bilateral, edema de párpados e inyección de la conjuntiva palpebral. En el RN no se observa el aspecto folicular típico del tracoma. La evolución natural de la enfermedad es hacia la resolución espontánea en semanas y, a veces, meses. Excepcionalmente, puede observarse como complicación una conjuntivitis membranosa u opacidad corneal.

Neumonitis. La neumonitis se produce habitualmente entre la tercera y decimonovena semana de vida, es de curso afebril, y con características similares al síndrome coqueluchoideo. Al examen físico hay poca signología pulmonar y puede observarse hiperinsuflación del tórax, aunque no es común encontrar signos obstructivos como sibilancias. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales difusos e hiperinsuflación leve a moderada.

Diagnóstico. El diagnóstico definitivo se realiza por el cultivo de *Chlamydia trachomatis* que requiere de laboratorios especializados que posean infraestructuras para cultivos celulares (*maccoy*) que confirman el diagnóstico a las 48 a 72 h.

Existen otros métodos alternativos al cultivo como la visualización de los cuerpos de inclusión intracelular o detección de antígenos en las muestras de raspado conjuntival o secreciones nasofaríngeas a través de inmunofluorescencia directa (IFD).

El uso de sondas genéticas de ADN y la amplificación de ácidos nucleicos tienen mayor sensibilidad que el cultivo y su disponibilidad es cada vez mayor en laboratorios especializados.

La conjuntivitis puede ser diagnosticada mediante la determinación de antígenos por ELISA o IFD. La neumonitis por *Chlamydia trachomatis* puede sospecharse con algunos exámenes de laboratorio general, tales como hemograma (aumento del recuento absoluto de eosinófilos presente en el 50% de los casos), y una elevación de la IgM total (500 mg/dL o más). El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de IgM específica en títulos mayores de 1/32 que representa la respuesta inmune a una infección sistémica por esta bacteria.

Tratamiento. La profilaxis ocular con ungüento de eritromicina o tetraciclina previene la conjuntivitis de inclusión, pero no la neumonitis. El uso de nitrato de plata no previene la infección conjuntival por *Chlamydia trachomatis*. La conjuntivitis de inclusión y la neumonitis deben ser tratadas por vía sistémica con eritromicina oral (50 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis diarias) por un período de 14 días. Sulfametoxazol es la droga de segunda línea, ya que la tetraciclina no puede ser utilizada en niños menores de 9 años. No se recomienda el uso de claritromicina en RN y lactantes menores. En el manejo de la conjuntivitis el uso de terapia tópica es inefectivo.

Prevención. La infección perinatal se puede prevenir si se identifica y trata a las madres infectadas. Se recomienda estudiar a las madres de alto riesgo, en especial, a las menores de 25 años con múltiples parejas sexuales.

Mycoplasma hominis y *Ureaplasma* spp. (*parvum* y *urealyticum*)

Estos dos microorganismos pertenecen al grupo de los *Mycoplasmata*, que son los organismos de vida libre más pequeños. Se caracterizan por carecer de pared celular, secretar productos citotóxicos y provocar una respuesta inflamatoria patogénica. Ambos son comensales frecuentes del tracto genital femenino.

La prevalencia de 18% a 51% para *Mycoplasma* spp. y de 51% a 80% para *Ureaplasma* spp. al estudiar flora normal vaginal.

En pacientes inmunocomprometidos pueden producir infecciones invasivas y destructivas. En la embarazada y el recién nacido se les ha asociado con complicaciones como endometritis, parto prematuro y displasia broncopulmonar entre otros.

Con el desarrollo de las técnicas moleculares se ha aumentado el conocimiento de nuevas variedades de *Ureaplasma* (*parvum* y *urealyticum*) y de *Mycoplasmas* (*hominis* y *genitalium*), aclarando sus asociaciones con patogenia y enfermedad tanto en la madre como en el niño. *Ureaplasma parvum* parece tener un rol más importante en parto prematuro, enfermedad invasiva con daño broncopulmonar en el pretérmino, *ductus* arterioso persistente, enfermedad pulmonar crónica, hemorragia intracraneana, secuelas y letalidad. *Ureaplasma urealyticum* es más frecuentemente aislado en líquido amniótico, ya sea solo o relacionado con otras bacterias. Se asocia con parto prematuro y ruptura prematura de membranas.

Mientras que *Mycoplasma hominis* se ha relacionado con pérdidas precoces o aborto de segundo trimestre, especialmente cuando hay desequilibrio de la flora normal vaginal.

La transmisión al RN es de 18% a 55% en RNT y de 25% a 55% en prematuros. Esta puede producirse de forma vertical *in utero* por vía transplacentaria o ascendente, a través del canal del parto, vía horizontal y nosocomial.

Ureaplasma spp. coloniza el tracto respiratorio de aproximadamente el 30% de los menores de 1.500 g. Si bien la displasia broncopulmonar (DBP) es más frecuente en pacientes colonizados con *Ureaplasma* spp., no está claro el rol que juega en su desarrollo y pudiese ser solo un marcador de infección. Por otro lado, varios estudios que han evaluado el tratamiento con macrólidos no han demostrado que esto disminuya la DBP, lo que sugiere que en parte el efecto sería prenatal y aún desconocido.

El diagnóstico se efectúa por cultivo y por PCR. Un cultivo positivo no necesariamente hace diagnóstico de enfermedad dado que estas bacterias pueden ser comensales frecuentes del tracto genital femenino y del tracto respiratorio del RN. El resultado debe ser siempre correlacionado con la clínica.

Para el tratamiento de la madre se ha sugerido el uso de azitromicina y en el niño claritromicina.

Tuberculosis

La tuberculosis (TBC) es causada por bacterias del género *Mycobacterium* (*M. tuberculosis* y *M. bovis*). Dado que la infección por *M. bovis* es muy rara, actualmente se considera que la tuberculosis tiene como agente causal invariablemente a *M. tuberculosis*.

La detección precoz de la infección, el uso de antibióticos efectivos y la mejoría de las condiciones de higiene ambiental contribuyeron importantemente a disminuir la incidencia de tuberculosis en Chile. En los últimos años, se ha observado un incremento de los casos de esta infección, relacionado con factores como movimiento de poblaciones inmigrantes que provienen de áreas en que la TBC es endémica, desarrollo de organismos resistentes a las drogas antituberculosas, aumento de los casos de infectados con virus de inmunodeficiencia humana y la persistencia de comunidades que viven en condiciones de vida deficientes, con alto número de individuos por hogar y con altos grados de desnutrición. La TBC continúa siendo una infección frecuente en Chile, con una incidencia actual de 13,2/100.000 habitantes (2015).

Epidemiología. El reservorio de *M. tuberculosis* está constituido por los individuos infectados por el bacilo. Una baja proporción de estos individuos tiene una infección clínica. La principal fuente de transmisión es la inhalación de gotas de secreciones traqueobronquiales aerosolizadas por pacientes infectados. La infección ocurre generalmente ante exposiciones prolongadas.

No todos los pacientes que se infectan con *M. tuberculosis* desarrollan enfermedad. La progresión a enfermedad es más frecuente en niños menores de 3 años (10% al 20%), adultos jóvenes, 15 a 25 años, (8%) y adultos mayores de 60 años, en los que el riesgo de progresión a enfermedad es del 2% al 3%. El riesgo de enfermar también depende de la intensidad y prolongación de la exposición al microorganismo. De los pacientes que progresan a TBC clínica, el 75% lo hace dentro de los dos primeros años después de la exposición.

Cuadro clínico:

Infección materna. La fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la infección durante el embarazo no son diferentes a las de una infección en un adulto. El embarazo no es un factor de mayor riesgo para progresión a enfermedad clínica a partir de una infección por *M. tuberculosis*. La diseminación hematógena del microorganismo o la presencia de endometritis tuberculosa son las formas más frecuentes que producen la transmisión al feto durante el embarazo. Las series clínicas publicadas coinciden en que la diseminación hematógena y la TBC extrapulmonar son infrecuentes durante el embarazo (3% al 5% de los casos). La TBC pulmonar materna no tratada es la principal fuente de transmisión de la infección durante el período perinatal, sin embargo, el *M. tuberculosis* puede producir mastitis, en cuyo caso existe la transmisión a través de la leche materna.

Infección del RN. La transmisión de la TBC puede ser congénita o perinatal (adquirida). La TBC congénita se puede transmitir de la madre al feto por vía transplacentaria y por aspiración o deglución de líquido amniótico infectado. La transmisión perinatal puede ocurrir por aspiración de secreciones infectadas durante el parto, por inhalación, a partir de una madre bacilífera, o por ingestión de leche materna (Tabla 21-7).

La transmisión transplacentaria es muy infrecuente (infección congénita). En estos casos el bacilo ingresa al feto por la vena umbilical y se desarrolla un complejo primario en el hígado. Los pulmones son también un sitio frecuente de infección, tanto a partir de diseminación hematógena como de aspiración de líquido amniótico. La infección del feto tiene una alta tendencia a la diseminación (compromiso primario de hígado y pulmón, y secundario de médula ósea, meninges, huesos, glándulas adrenales, bazo, riñón,

Tabla 21-7. Mecanismos de transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* al feto y recién nacido

Foco materno	Mecanismo de transmisión
TBC diseminada	Hematógena - transplacentaria
Placentitis	Hematógena - vasos umbilicales
Endometrio-líquido amniótico	Aspiración, deglución
Cervicitis	Contacto directo, aspiración
Pulmonar	Aéreo (posnatal)
Mastitis	Deglución

piel y ganglios linfáticos) con una alta mortalidad (mayor del 50%). Las manifestaciones clínicas aparecen en el curso de las tres primeras semanas de vida, en forma inespecífica presentándose como una neumonía, meningitis o sepsis que no mejora con la terapia antibiótica habitual; pueden presentar otros síntomas como otorrea, *rash* o deformidades óseas. La mayoría de los pacientes tiene alteraciones pulmonares radiográficas, y el 50% muestra TBC miliar. Los criterios diagnósticos de TBC congénitas comprenden la presencia de lesiones tuberculosas en el RN asociada con uno de los siguientes factores: lesiones en la primera semana de vida; granuloma hepático y no necesariamente un complejo primario hepático; infección TBC documentada en placenta o endometrio; exclusión de TBC en algún cuidador o contacto del RN en el período posnatal.

La TBC adquirida perinatalmente produce principalmente manifestaciones pulmonares.

Diagnóstico. El diagnóstico de TBC en el RN es difícil y requiere de un alto grado de sospecha. Por esta razón el diagnóstico en la madre es de gran importancia. Sin embargo, algunas series demuestran que un porcentaje importante de las embarazadas infectadas son asintomáticas o presentan síntomas inespecíficos y solo el 50% de las madres de los niños con tuberculosis congénita tenía el diagnóstico al momento del parto. Debe realizarse PPD u otro ensayo de TBC latente más baciloscopía en toda embarazada en que se sospeche clínica o epidemiológicamente la infección (exposición a paciente infectado, factores de riesgo como diabetes, gastrectomía o riesgo ocupacional).

La evaluación del RN implica radiografía de tórax y estudio microbiológico de muestras de fluidos corporales como contenido gástrico, orina, aspirado traqueal, LBA, LCR, lesiones cutáneas y, eventualmente, cultivos de biopsias de tejidos sospechosos de estar infectados (piel, ganglios, pulmón, hígado, médula ósea). Estas muestras deben ser sometidas a tinción directa, cultivos y PCR. Se solicitará, además, la prueba de PPD y un IGRAS (Interferon-γ-*Release Assays*, como el *Quantiferon*-TBC o ELIspot). Sin embargo, el PPD puede ser de difícil interpretación, ya que este se hace positiva solo 6 a 20 semanas después de la infección. Además, la administración de BCG en el RN produce conversión a PPD positivo en la mayoría de los RN normales. A su vez, los IGRAS, tienen una baja sensibilidad debido a una respuesta variable y limitada de los linfocitos T frente a los antígenos. Se puede solicitar también el estudio de la placenta o de lesiones maternas en caso de estar presentes. Dada la alta frecuencia de coinfección, se deberá estudiar la infección por VIH en el RN.

Tratamiento. Si se diagnostica TBC durante el embarazo, se recomienda que la madre sea tratada por un especialista en enfermedades infecciosas. La infección activa (por diagnóstico clínico, radiográfico y microbiológico) se trata con isoniacida y rifampicina por 9 meses, generalmente suplementado en la fase inicial con pirazinamida y etambutol. Toda gestante que recibe isoniacida debe suplementarse con piridoxina (50 mg/día) por el aumento de requerimiento de esta vitamina durante el embarazo.

En el RN con TBC congénita confirmada bacteriológicamente el esquema recomendado es con 4 drogas durante la fase diaria (50 dosis, lunes a viernes): isoniacida (10 mg/kg/día), rifampicina (15 mg/kg/día), pirazinamida (35 mg/kg/día) y etambutol (20 mg/kg/día). Luego, la fase de continuación es trisemanal (48 dosis, L-M-V) con isoniacida (15 mg/kg/día) y rifampicina (20 mg/kg/día). Si se confirma meningitis tuberculosa se debe adicionar al esquema de corticoides sistémicos.

La conducta frente a un RN de madre con tuberculosis dependerá de la categorización de la tuberculosis materna: si la madre tiene un PPD (+) o IGRAS (+), pero con una radiografía de tórax normal y baciloscopias negativas no se separará al RN y se permitirá la lactancia. Si la madre está sintomática, con una radiografía de tórax alterada y baciloscopias positivas se deberá confirmar el diagnóstico de tuberculosis materna y estudiar al RN. Al niño se le tomará una radiografía de tórax, PPD y estudio bacteriológico de expectoración en caso de presentar síntomas respiratorios (contenido gástrico en caso de no presentar síntomas respiratorios con una radiografía alterada). Se iniciará tratamiento a la madre y si el RN está asintomático y con estudio negativo se le dará profilaxis con isoniacida por 3 a 6 meses. Si se demuestra la infección en el RN se deberá iniciar tratamiento. La indicación de separar al binomio solo se hará si la madre está gravemente enferma. La madre deberá utilizar mascarilla al estar con el recién nacido. En caso de presentar lesiones tuberculosas en las mamas o mastitis, se deberá suspender la lactancia.

Se estudiarán todos los contactos intradomiciliarios de la madre que eventualmente podrían contagiar al RN. Se deberá, además, descartar la infección por VIH del niño.

Respecto a la vacuna BCG, si la madre tiene baciloscopías negativas, se deberá vacunar de inmediato al RN. Sin embargo, si la madre tuvo baciloscopías positivas durante el embarazo o al momento del parto, la conducta dependerá de la condición del RN. Si el niño está sano por clínica y radiología, se deberá iniciar la quimioprofilaxis con isoniacida y, al finalizarla, vacunar con BCG. En caso tuberculosis congénita del RN (bacteriología o radiología positiva), deberá recibir el tratamiento completo y luego evaluar la vacunación.

BIBLIOGRAFÍA

Adler S, Koch WC. Human parvovirus B19. In: Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2010:845-55.

Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I *et al*. The Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases Guidelines for the diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis. An Pediatr (Barc) 2013; 79(2):116. e1-116.e16.

Boppana S *et al*. Intrauterine transmission of Cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med 2001; 344(18):1366-71.

Boppana SB, Fowler KB, Pass RF *et al*. Congenital Cytomegalovirus infection: Association between virus burden in infancy and hearing loss. J Pediatr 2005; 146:817-23.

Boppana SB, Ross SA, Novak Z *et al*. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital Cytomegalovirus infection. JAMA 2010; 303(14):1375-1382. doi:10.1001/jama.2010.423.

Brown Z, Wald A *et al*. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of Herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 2003; 289:203-09.

Brown Z, Selke S, Zeh J *et al*. The acquisition of Herpes simplex virus during pregnancy. New Engl J Med 1997; 337:509-15.

Brown Z, Vontver LA, Benedetti J *et al*. Effects on infants of a first episode of genital Herpes during pregnancy. N Engl J Med 1987; 317:1246.

Cantey J, Pritchard M, Sánchez P. Bone lesions in an infant with congenital parvovirus B19 infection. Pediatrics 2013; 131:e1659-e1663.

Coll O, Menendez C, Botet F, Dayal R. World Association of Perinatal Medicine Perinatal Infections Working Group, Carbonell-Estrany X, Weisman LE *et al*. Treatment and prevention of malaria in pregnancy and new born. J Perinat Med 2008; 36:15-29.

Crane J, Mundle W, Boucoiran I; Maternal Fetal Medicine Committee, Gagnon R, Bujold E, Basso M *et al*. Parvovirus B19 infection in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36(12):1107-16.

Cofré F, Delpiano L, Labraña Y *et al*. TORCH syndrome: Rational approach of pre and post natal diagnosis and treatment. Recommendations of the Advisory Committee on Neonatal Infections. Sociedad Chilena de Infectología. Rev Chil Infectol 2016; 33(2):191-216.

Di Comité A, Esposito S, Villiani A, Stronati M. How to manage neonatal tuberculosis. J Perinatol 2016; 36: 80-85.

Donders GG, Ruban K, Bellen G, Petricevic L. Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: to screen or not to screen. J Perinat Med 2017; doi: 10.1515/jpm-2016-0111.

Feldman D, Keller R, Borgida F. Toxoplasmosis, Parvovirus, and Cytomegalovirus in Pregnancy. Clin Lab Med 2016; 36:407-419.

Guidelines for the treatment of malaria, 3th edition, WHO 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1

Kimberlin DW, Lin CH, Sánchez PJ *et al*. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital Cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. J Pediatr 2003; 143:16-25.

Kimberlin DW, Aban I, Acosta EP. Valganciclovir for Congenital Cytomegalovirus. N Engl J Med 2015; 372(25):2463.

Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ *et al*; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med 2015; 372(10):933-43.

Lacour D. Human Papillomavirus in Infants: Transmission, prevalence and persistence. J Pediatr Adolesc Gynecol 2012; 25(2):93-97.

Maldonado YA, Read JS, AAP Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics 2017; 139(2):e20163860.

Matys K, Mallary S, Bautista O *et al*. Mother-infant transfer of anti-HPV antibodies following vaccination with the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) VLP vaccine. Clin Vac Immunol 2012; 19(6):881-85.

Melo ASDO, Aguiar RS, Amorim MMR *et al*. Congenital Zika Virus Infection Beyond Neonatal Microcephaly. JAMA Neurol 2016; 73(12):1407-16.

Minsal. Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y la sífilis. Rev Chilena Infectol 2013; 30(3):259-302.

Minsal. Guía Clínica Perinatal, 2015. http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/10/GUIA-PERINATAL_2015.10.08_web.pdf-

Minsal. Norma General Técnica: Control y Prevención Nacional de la Enfermedad de Chagas, Febrero 2014. http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/03/NORMA-TECNICA_CHAGAS_edición-definitiva-140514.pdf

Minsal. Tuberculosis, Informe de situación Chile 2015. http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/08/TUBERCULOSIS-2015.pdf

Minsal. Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/12/MANUAL-PROCEDIMIENTOS-TUBERCULOSIS.pdf

Minsal. Orientaciones técnicas para el diagnóstico y tratamiento de la malaria en Chile, 2015. http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/06/Orientaciones-técnicas-para-el-diagnóstico-y-tratamiento-de-la-Malaria.pdf

Murtha A, Edwards J. The Role of Mycoplasma and Ureaplasma in Adverse Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol Clin North Am 2014; 41(4):615-27.

Neu Natalie, Duchon J. TORCH Infections. Clinics in Perinatology 2015; 42(1):77-103.

Rak M, Sheffield J. Prevention and Management of Viral Hepatitis in Pregnancy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2014; 41(4):573-92.

Ramírez MM, Mastrobattista JM. Diagnosis and management of human Parvovirus B19 infection. Clin Perinatol 2005; 32(3):697-704.

Syrjanen S. Current Concepts on Papillomavirus Infection in Children. APMIS 2010; 118(6-7):494-509.

Viscardi RM, Kallapur S. Role of Ureaplasma Respiratory Tract Colonization in Bronchopulmonary Dysplasia Pathogenesis. Clin Perinatol 2015; 42(4):719-738.

Young NS, Brown KE. Parvovirus B 19. N Engl J Med 2004; 350:586-97.

INFECCIONES VIRALES Y MICÓTICAS DEL PERÍODO DE RECIÉN NACIDO

22

K. Abarca A. • R. Pérez P. • A. Sandoval C.

INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS

Los virus respiratorios constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en la edad pediátrica, los recién nacidos (RN) no están exentos de infectarse y enfermar severamente por ellos. Las infecciones respiratorias agudas, especialmente aquellas causadas por los virus respiratorio sincicial (VRS) e influenza, dan cuenta del mayor número de consultas y hospitalizaciones en lactantes pequeños.

Epidemiología. La circulación de los virus respiratorios se concentra mayormente en los meses de otoño e invierno en las regiones de climas templados. Para un RN la principal fuente de contagio son niños y adultos sintomáticos que tienen contacto directo con él y que le transmiten la infección a través de gotitas (VRS) y aerosoles (influenza).

Virus respiratorio sincicial

VRS es un virus ARN de la familia *Paramixoviridae*, género *Pneumovirus*, que representa la principal causa de infección respiratoria viral y de bronquiolitis y neumonía en RN, tanto de término como prematuros. La infección por VRS es particularmente severa en prematuros, niños con enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías congénitas, inmunodeficiencias y enfermedades neuromusculares, en quienes aumenta el riesgo de hospitalización y de mortalidad. Los RN muestran la mayor tasa de necesidad y duración de ventilación mecánica debido a infección por VRS de todas las edades. Si bien VRS suele ser de adquisición comunitaria, durante los brotes invernales son frecuentes los casos intrahospitalarios, incluyendo las unidades de RN; por ello, las medidas de prevención son esenciales en temporada epidémica.

Diagnóstico de laboratorio. La detección de antígenos del virus respiratorio sincicial a través de técnicas de inmunofluorescencia, ELISA o test rápidos tipo Test Pack han sido ampliamente superadas en sensibilidad por las nuevas técnicas de detección de ácidos nucleicos, en particular, los formatos de multiplex, con detección simultánea de 15 virus respiratorios. Las muestras más usadas en RN son aspirado e hisopado nasofaríngeo.

Tratamiento y prevención:

Medidas generales: se ha confirmado que la lactancia materna reduce la incidencia de bronquiolitis en lactantes. La reducción de la exposición de RN a personas con infecciones respiratorias en temporada de circulación viral y el lavado cuidadoso de manos por los cuidadores y personal de salud son medidas apropiadas.

Anticuerpos monoclonales. El uso de una dosis im mensual de 15 mg/kg por 5 meses de anticuerpos monoclonales humanizados anti-VRS preparados por tecnología de DNA recombinante (Palivizumab, Synagis®) en prematuros menores de 35 semanas y en prematuros portadores de enfermedad pulmonar crónica, demostró disminuir la tasa de hospitalización en el 55% en el primer estudio clínico. Metaanálisis recientes indican que esta protección es cercana al 60%. Similares resultados se han observado en niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. Un reciente RCT realizado en prematuros de 33 a 35 semanas demostró que su uso redujo el 61% en el número de días con broncoespasmo en el primer año de vida.

Las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Pediatría (2014) son uso de Palivizumab en todo prematuro menor a 29 semanas, EG al nacer que, al inicio de la temporada, VRS que tenga menos de 12 meses de edad, prematuros con displasia broncopulmonar menor de 12 meses y de portadores de cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, menor de 12 meses.

Chile incluyó a partir del año 2016 esta prestación en forma gratuita a prematuros menores de 32 semanas o peso de nacimiento menor o igual a 1.500 g, portadores de displasia broncopulmonar, menores de 6 meses al inicio de la temporada de VRS (mayo), incluye 1 dosis mensual por 5 veces.

Medidas de control de infecciones en hospital. Los RN con infección por VRS deben ser puestos en aislamiento de contacto (uso de pechera y guantes, idealmente habitación individual). Algunos centros agregan la protección de gotitas. Idealmente atención por personal exclusivo hasta el alta o hasta que se documente la negatividad de su excreción, lo

que habitualmente ocurre alrededor de la semana de iniciados los síntomas. En situación de brote, se sugiere restringir las visitas y reforzar el control de infecciones nosocomiales.

Vacunas. Existen diversas vacunas en desarrollo contra VRS, algunas dirigidas a la inmunización materna y otras directamente al RN o lactante menor.

Influenza

Virus envuelto ARN, influenza A y B constituyen los tipos de importancia en humanos. Es capaz de evadir la respuesta inmune del hospedero y de variar genéticamente. Según la magnitud de sus cambios antigénicos produce brotes anuales estacionales o epidemias globales, de gran relevancia epidemiológica a nivel mundial. Afecta preferentemente a personas en los extremos de la vida. Los RN, debido a la inmadurez de su sistema inmune, representan un grupo de alto riesgo de enfermedad severa y desenlace fatal.

Clínica en RN. La sintomatología es bastante inespecífica. Existen pocos estudios sobre influenza neonatal, la mayoría focalizados en influenza A (H1N1)p, reportándose un espectro de manifestaciones clínicas, desde síndrome febril leve de resolución espontánea hasta enfermedad severa con compromiso neurológico y mortalidad. En la mayoría de series de casos publicados, el cuadro se caracteriza por fiebre y síntomas inespecíficos de infección (letargia, rechazo alimentario), con baja frecuencia de síntomas respiratorios (tos, estornudos). Generalmente, se presenta como una entidad leve o moderada que no obliga al ingreso hospitalario, excepto en pacientes de riesgo (prematuros).

Complicaciones. La mayoría de los casos en RN no presentan complicaciones respiratorias, sin embargo, se ha reportado distrés respiratorio, neumotórax, SIRS, FOM y mortalidad. En prematuros con influenza A (H1N1)p se describen casos de neumonía grave y manifestaciones extrapulmonares como compromiso neurológico (encefalitis, síndrome convulsivo, apneas centrales). La frecuencia de uso de antibióticos en neonatos oscila entre el 19% al 40%, debido a complicaciones bacterianas (neumonía, OMA e ITU).

Transmisión. Es un virus altamente contagioso, se describe excreción viral 24 horas previo al inicio de los síntomas y hasta 7 días después, lo que es más prolongado en niños pequeños. La transmisión del virus ocurre en la mayoría de los casos en forma horizontal materna y por medio de familiares o cuidadores por secreciones respiratorias (gotas mayores a 5 μm) y contacto directo. Es posible la transmisión transplacentaria y pareciera no existir transmisión a través de lactancia materna. Se ha reportado transmisión nosocomial con brotes en unidades neonatales.

Diagnóstico de laboratorio. Por medio de detección de antígenos de influenza A y B a través de técnicas tradicionales por inmunofluorescencia directa (IFD) o test rápidos tipo Test Pack, o basadas en la amplificación de ácidos nucleicos por PCR específica y multiplex en tiempo real, de preferencia a partir de muestras obtenidas de secreción respiratoria (aspirado o hisopado nasofaríngeo, aspirado endotraqueal o lavado bronqueo-alveolar). Los test rápidos poseen alta especificidad, con sensibilidad variable, su valor post test (VPP) depende de la circulación viral. El rendimiento de la IFD se encuentra determinado por la carga viral (calidad de muestra respiratoria). Las técnicas de biología molecular, que identifican influenza A subtipos H1, H3 y H1N1 2009 e influenza B, son utilizadas como estándar de referencia superior al cultivo, por su mayor sensibilidad para la detección del virus.

Tratamiento y prevención

Vacunas. La vacuna inactivada es segura durante todo el embarazo y produce seroprotección al RN a través de transferencia pasiva de anticuerpos maternos cuando es administrada al menos 2 semanas previas al parto. El CDC recomienda la vacunación estacional para todas las gestantes en cualquier trimestre durante la temporada de influenza como un factor protector sustancial frente a la morbimortalidad asociada a gripe neonatal y materna. La vacunación del entorno del RN de pretérmino (miembros de la familia y cuidadores) tiene evidencia, dada la alta carga de la enfermedad en este grupo.

Antivirales. Se ha demostrado reducción de sintomatología y hospitalización en grupos de riesgo, lo que disminuye la mortalidad. Influenza A es generalmente resistente a los bloqueadores de los canales M2 (amantadina y rimantadina). El virus influenza A (H1N1) estacional ha adquirido importante resistencia a los inhibidores de neuraminidasa, no así las cepas de influenza A y B actualmente circulantes, que incluyen al virus influenza A (H1N1)p, en los que se observa una muy baja frecuencia de resistencia, aunque en aumento (entre el 1% al 3%).

La Tabla 22-1 indica las recomendaciones actuales y dosis en RN, para terapia y profilaxis.

Medidas de control intrahospitalario. Se deben aislar los casos positivos y mantener adherencia estricta a las precauciones de control de infecciones para evitar su diseminación. La excreción viral en neonatos es prolongada, por lo que para el control de brotes neonatales se debe mantener precaución de gotitas y contacto hasta el cese de los síntomas respiratorios (mínimo 5 días) y profilaxis antiviral con oseltamivir para los contactos.

Enterovirus

Los enterovirus (EV) son pequeños virus RNA no envueltos pertenecientes a la familia *Picornaviridae*. El género EV incluye 5 especies que afectan a humanos: EV A, B, C, D y rinovirus. Son causantes de un amplio rango de infecciones, que incluyen infecciones respiratorias y gastrointestinales, meningitis aséptica, síndromes febriles, sepsis neonatal, exantema, herpangina, pleurodinia, hepatitis, enfermedad mano-pie-boca, miocarditis, pericarditis, encefalitis, parálisis,

Tabla 22-1. Dosis y duración recomendada de oseltamivir para tratamiento y profilaxis de influenza en neonatos

Indicación	RNT	RNPreT (Edad gestacional corregida)
Tratamiento* (5 días)	3 mg/kg/dosis cada 12 horas	< 38 semanas: 1 mg/kg/dosis cada 12 horas 38 a 40 semanas: 1,5 mg/kg/dosis cada 12 horas > 40 semanas: 3 mg/kg/dosis cada 12 horas
Profilaxis** (7 días)	3 mg/kg/dosis cada 24 horas	N/A

N/A = no aplicable
* Aprobado por FDA desde diciembre 2012 para tratamiento de niños sintomáticos, ≥ 14 días dentro de las primeras 48 horas. AAP y CDC incluyen a neonatos < 14 días.
** Aprobado por FDA para profilaxis en niños ≥ 1 año, AAP y CDC aconsejan en ≥ 3 meses. Uso no recomendado en RN, excepto en situación crítica paciente hospitalizado por compromiso respiratorio bajo o con patología asociada de riesgo de enfermedad grave por influenza. Datos limitados en RNPreT.

pancreatitis y enfermedad respiratoria severa (EV 68 y 71). La ocurrencia es mayor en los menores de un año, incluyendo al RN. En estos últimos, se estima que la incidencia excede la de *Streptococcus agalactiae*, herpes *simplex* o CMV sintomático. La incidencia de EV reportada en los RN con cuadros de "sepsis-*like*" y/o meningitis o encefalitis es de alrededor del 10% al 12%.

La transmisión al RN ocurre principalmente durante el parto, pero también está documentada la vía transplacentaria y la transmisión posnatal desde la madre u otras fuentes. Las infecciones por EV son frecuentes en el embarazo, principalmente en épocas de brotes comunitarios. Las infecciones en el primer trimestre no se asocian a abortos, sin embargo, en el tercer trimestre es frecuente la infección del RN, pudiendo dar cuadros graves y mortinatos. Se han comunicado brotes en maternidades y unidades neonatales.

Cuadro clínico en el RN. La infección neonatal puede causar tanto infección inaparente como cualquiera de los síndromes descritos. Los síntomas más frecuentes son fiebre, letargia, irritabilidad y problemas en la alimentación, con o sin exantema. Un porcentaje de RN, principalmente quienes la adquieren en los primeros días de vida, presenta infección severa, con compromiso hepático, respiratorio, miocárdico y/o meningoencefalitis. La hepatitis con coagulopatía se asocia a mortalidad entre el 24% y el 83% y la miocarditis entre el 30% y el 50%. Se han reportado diversas secuelas, como disfunción hepática, miocárdica y déficits neurológicos y del desarrollo.

Diagnóstico. El estándar de oro actual es la RT-PCR de tiempo real, que ha desplazado al cultivo viral. Las muestras con mayor sensibilidad son LCR, sangre y deposiciones, pero también pueden usarse muestras respiratorias y orina. El diagnóstico diferencial puede ser difícil, debe considerarse una infección bacteriana o por virus *Herpes simplex*.

Tratamiento y prevención. No existen antivirales específicos licenciados, por lo que la terapia es de sostén. El uso de gammaglobulina intravenosa en altas dosis puede tener beneficios en infecciones neonatales severas y actualmente es recomendada por expertos, si bien su uso no se basa en evidencia sólida. Recientes estudios con pleconaril en RN mostraron un buen perfil de seguridad y sugerían beneficio. Un RCT en RN con sepsis por EV demostró menor tiempo para negativización de cultivo y PCR, y mayor sobrevida en los tratados. Fuera de la vacuna contra el virus polio y una recientemente licenciada vacuna contra EV 71 en China, no existen otros productos para la prevención de estas infecciones. Los métodos de control incluyen aislamiento de contacto en los pacientes infectados, con eventual cierre de la unidad en caso de brotes y tratamiento de los contactos con inmunoglobulina.

Parechovirus

Parechovirus humano (HPeV) pertenece a la familia *Picornaviridae*. Son virus ARN, pequeños, desnudos. Previamente conocidos como echovirus 22 y 23, clasificados dentro de la misma familia de los enterovirus, el género HPeV representa un grupo de patógenos emergentes. Se conocen 16 genotipos, los más frecuentes son HPeV 1, 3 y 6, siendo asociado principalmente HPeV3 con infección neonatal severa.

Manifestaciones clínicas. Se presenta habitualmente de forma grave en RN, con sepsis viral neonatal, exantema, meningoencefalitis, hepatitis, convulsiones y muerte. En prematuros puede presentarse con apneas con necesidad de apoyo ventilatorio. Recientemente, se ha reconocido como una familia de virus neurotrópicos, que afecta en el período neonatal, asociado con extensas anormalidades a nivel de sustancia blanca. Se presenta más frecuente en primavera. La fuente de infección en estos pacientes es intrafamiliar a partir de niños asintomáticos.

En un estudio descriptivo local, en 60 lactantes hospitalizados con clínica de sepsis viral y/o meningoencefalitis viral, no se logró identificar etiología, se estimó una prevalencia de 18,3% (45% fueron RN). Los casos positivos se presentaron con fiebre, rechazo alimentario e irritabilidad marcada. Al examen físico destaca el aspecto tóxico y exantema, siendo

predominante en guante y calcetín. En el laboratorio presentan leucopenia, parámetros inflamatorios bajos, transaminasas elevadas y citoquímico LCR normal. En los casos de leucoencefalitis, las neuroimágenes apoyan el diagnóstico, observándose compromiso de sustancia blanca periventricular y subcortical, particularmente en lóbulo frontal.

Diagnóstico de laboratorio. Se realiza con PCR de HPeV en LCR, sangre, hisopado nasofaríngeo y deposiciones. Se dispone de PCR-TR en tiempo real para HPeV dirigido a sector 5´UTR. Para la genotipificación se amplifica un sector de la unión entre VP3/VP1 mediante una PCR-TR anidada, permitiendo identificar HPeV genotipos 1 al 4. La interpretación de la presencia HPeV detectado por PCR en deposiciones depende del genotipo y severidad de la enfermedad, puesto que solo podría reflejar excreción asintomática del virus.

Tratamiento y prevención. Estudios recientes sugieren que los niveles de anticuerpos neutralizantes maternos de transmisión perinatal ofrecerían un rol protector para severidad de la enfermedad en neonatos. Teóricamente, la suplementación con inmunoglobulina intravenosa podría beneficiar a estos pacientes, como se ha descrito en reporte de casos en otros grupos etáreos con manifestaciones clínicas severas (miocarditis).

INFECCIONES MICÓTICAS

Epidemiología

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son la principal causa infecciosa de morbimortalidad en RN de pretérmino (RNPreT) de muy bajo peso al nacer (MBPN) < 1.500 g, y la mayoría se deben a infecciones por *Candida*. La incidencia es de 1,5 a 3,5/1.000 RN vivos. Los últimos 15 años ha disminuido debido a la profilaxis con fluconazol, reducción del uso de antibióticos de amplio espectro, terapia antifúngica empírica precoz y mejoría en manejo de catéteres venosos centrales (CVC). *Candida* corresponde a la tercera causa de sepsis neonatal tardía, afectando entre el 2% y el 20% a los RNPreT de acuerdo al peso de nacimiento. La mortalidad atribuible oscila entre el 15% y el 60%. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es frecuente, hasta el 20% y el 30%. La morbilidad está dada por grave deterioro del desarrollo neurológico y se manifiesta como parálisis cerebral, ceguera, hipoacusia, déficit cognitivo y leucomalasia periventricular.

Candida albicans había sido el patógeno predominante, pero actualmente *Candida glabrata* predomina en el norte de Europa, EE.UU. y Canadá y *Candida parapsilosis* en el sur de Europa y Asia. En América del Sur predominan *Candida albicans* (43,8%), *Candida parapsilosis* (27%) y *Candida tropicalis* (14,6%).

Factores de riesgo de candidiasis invasiva

Estos se resumen en la Tabla 22-2.

Las cefalosporinas de tercera generación son el grupo de antibióticos mejor identificados como favorecedores de candidiasis neonatal y están asociadas al doble del riesgo cuando se utilizan 7 días previos a la infección.

Manifestaciones clínicas

Son inespecíficas, sutiles e incluyen intolerancia alimentaria, distensión abdominal, letargia, alteraciones en termorregulación, dificultad respiratoria, apneas e inestabilidad hemodinámica, similares a una sepsis bacteriana. *Candida* tiene predilección por el SNC ocasionando meningoencefalitis hematógena (MEH), abscesos cerebrales y ventriculitis. Puede infiltrarse y formar abscesos en hígado, bazo y más comúnmente en riñones. También puede ocasionar endocarditis, osteomielitis y endoftalmitis secundario a una siembra hematógena.

Diagnóstico

Se basa en sospecha clínica y aislamiento de *Candida* en hemocultivos o cultivos de otros sitios estériles y apoyo con exámenes de laboratorio generales.

Exámenes generales:

- **Hemograma con recuento de plaquetas** (significativo: valor < 100.000/mm^3).
- **Glicemia:** hiperglicemia más trombocitopenia característico de IFI en neonatos.
- **Función renal y hepática**, previo al uso de antifúngicos.

Tabla 22-2. Factores de riesgo de IFI en neonatos en UCI Neo

Modificables	No modificables
CVC	Prematurez extrema: baja edad gestacional
Cirugía reciente (abdominal)	Inmadurez gastrointestinal
Cefalosporinas 3G, más de 2 antibióticos, mantención de antibióticos por más de 48 h con cultivos negativos e infección descartada*	Inmadurez inmunológica: neutrófilos, fagocitosis, linfocitos T
Bloqueadores H_2	Piel delgada e inmadura
Uso corticoides posnatales	Hipoxia

* Factor más importante a ser susceptible de modificar.

- **Estudio de diseminación**: fondo de ojo, ecocardiograma, ecografía abdominal y radiografía y/o ecografía de huesos largos si lo amerita. El cintigrama óseo en < 2 meses tiene menor rendimiento y es de difícil interpretación.

Estudio microbiológico:

- **Hemocultivos**: *gold standar*, su sensibilidad fluctúa entre el 20% y el 70%.
- **Orina completa** con búsqueda de levaduras, urocultivo y cultivo para hongos en muestra obtenida por cateterismo vesical.
- **Estudio de LCR**: tinción de Gram, citoquímico, cultivo corriente y para hongos. Complementar con neuroimagen siempre, ya que el compromiso multifocal del SNC habitualmente ocasiona cultivos negativos y citoquímicos normales.
- **Cultivo de hongos** en otras zonas (líquido articular, líquido peritoneal, tejido obtenido por biopsia), si lo amerita.
- **Estudio de susceptibilidad** *in vitro* a toda cepa de *Candida* spp. que sea aislada, debido a las resistencias a ciertos antifúngicos.
- **Reacción en cadena de la polimerasa** (PCR), antígeno manano, anticuerpos anti-manano y 1-3-β-D glucano tienen ventajas potenciales, pero no existe suficiente literatura para recomendarlos en RN.

Tratamiento

Ningún antifúngico se ha clasificado como AI para RN, debido a que las características del RN lo hacen susceptible a presentar una infección diseminada asociado a MEH. El antifúngico empírico debe iniciarse de inmediato (retraso sobre 24 horas aumenta la mortalidad al 30%), ser fungicida, atravesar la barrera hematoencefálica, con buena llegada al sitio de infección, susceptibilidad *in vitro* confirmada, considerar además toxicidad del fármaco y uso previo de profilaxis. La Tabla 22-3 resume los principales antifúngicos en Neonatología.

Fluconazol: biodisponibilidad oral 90%, penetración en LCR entre el 40% y el 90%, buena llegada a humor vítreo y concentraciones en orina 10 a 20 veces sobre las séricas. Con base en estudios farmacocinéticos, la dosis de 12 mg/kg/día asegura que el 80% y el 90% de RN entre 23 a 40 semanas alcancen el objetivo terapéutico. Se puede administrar una vez al día, sin embargo, el estado de equilibrio se logra en 4 a 5 días. Se requiere una dosis de carga de 25 mg/kg para lograr el equilibrio terapéutico en 2 días. Dentro de sus ventajas están: bajo perfil de efectos secundarios y buena penetración a todos los órganos, incluido SNC. Limitaciones potenciales son: ser fungiestático y tener espectro limitado en comparación con otros antifúngicos. No es opción como terapia empírica inicial, pero se puede utilizar para desescalar luego de 5 a 7 días en un paciente clínicamente estable, cultivos de control negativos y susceptibilidad antifúngica confirmada.

Polienos: incluyen anfotericina B (AmB) desoxicolato y formulaciones lipídicas, como AmB complejo lipídico (ABCL), AmB dispersión coloidal (ABDC) y AmB liposomal (L-AmB). Debido a que penetran entre el 40% al 90% en el SNC, tienen actividad fungicida y un efecto postantifúngico, las formulaciones de AmB son candidatos para tratar MEH. Varios estudios observacionales han informado menor frecuencia de nefrotoxicidad e hipokalemia que en población adulta y pediátrica. Las formulaciones lipídicas deben reservarse para niños que no han tolerado AmB deoxicolato y sin afectación del tracto urinario. No se han realizado ensayos prospectivos, controlados que comparen formulaciones lipídicas con AmB deoxicolato.

Tabla 22-3. Antifúngicos para tratamiento de candidiasis en Neonatología

Antifúngico	Neonatos (0 a 30 días)			FDA/EMA/Agencia Japonesa
	Dosis (iv)	Eficacia	Seguridad	
AmB deoxicolato	1 mg/kg/día	No	Sí	No/No/No BII
L-AmB *	3 a 5 mg/kg/día	No	Incierta	No/Sí/No BII
Fluconazol	Carga 25 mg/kg, luego 12 mg/kg/día	Sí, para profilaxis	Sí	No/Sí/No (FDA: aprueba profilaxis) BII
Micafungina **	10 mg/kg/día	No	Limitada BII; AII: Alemania	No/Sí/Sí
Caspofungina	25 mg/m²/día	No	No CII	No/No/No

* No utilizar en compromiso renal, por penetración subóptima en este parénquima.
** No utilizar en compromiso renal y ocular, por penetración subóptima en estos parénquimas.

Tabla 22-4. Profilaxis e infecciones fúngicas invasivas en RN y sitio de acción

	Fluconazol iv	Fluconazol vo	Lactoferrina	Probióticos	Nistatina	Manejo CVC	Medidas control IAAS
Piel	✓	✓					✓
Tracto respiratorio	✓	✓					✓
Tracto GI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CVC	✓						✓
Biofilm						??	✓?

Fluconazol alta incidencia *Candida* (5% a 10%) + < 1.000 g: recomendación AI.
Fluconazol baja incidencia *Candida* (< 2%) + < 1.000 g: recomendación BII.
Probióticos + lactoferrina: recomendación BII.
Nistatina en < 1.500 g: recomendación BII.

Equinocandinas: son de amplio espectro (*Candida* y *Aspergillus*), alcanzan altas concentraciones en hígado, bazo y pulmón. Son activos contra *biofilms*, bien toleradas, fungicidas y con efecto antifúngico prolongado.

Micafungina. Es la equinocandina mejor estudiada en RN, con confiables publicaciones sobre farmacocinética, farmacodinámica, tolerabilidad, eficacia y seguridad. Cuatro estudios en RN de 24 a 40 semanas evidenciaron que dosis de 10 mg/kg/día proporcionan exposiciones sistémicas que favorecen penetración al SNC, pese a la limitada penetración en SNC de adultos. En modelos de conejos, micafungina penetra en la mayoría de los compartimientos del SNC con concentraciones más altas en meninges y coroides. La simulación de Monte Carlo mostró que el 83% de los RN que recibían 10 mg/kg/día lograron efectividad para la MEH por *Candida*. Estos análisis condujeron al estudio en fase III que compara en forma randomizada y controlada micafungina con AmB desoxicolato (*Clinicals trials*: NCT00815516, estudio MAGIC-2 recientemente finalizado, pendiente publicación de resultados). Nueve estudios multicéntricos concluyeron que fue bien tolerada en RNPreT con eventos adversos infrecuentes, sugiriendo que micafungina puede ser la opción de primera línea y bien tolerada para candidiasis invasiva en RNPreT. Datos preclínicos han informado su potencial de ocasionar tumores hepatocelulares en ratas con uso prolongado (tres meses), pero no existen reportes de esto en humanos.

Caspofungina. El único estudio farmacocinético y farmacodinámico que evaluó a pacientes de 24 a 41 semanas determinó que la dosis neonatal de 25 mg/m²/día (pediátrica: 50 mg/m²) logró una exposición similar a dosis pediátricas y de adultos, sin ser adecuado para MEH.

Con base en la evidencia actual, fluconazol, AmB desoxicolato y micafungina son opciones aceptables para la terapia en RN y las formulaciones lipídicas de AmB deben utilizarse con precaución. La duración óptima del tratamiento antimicótico no se ha definido, pero se sugiere para candidemia sin compromiso de órganos diana una duración por 3 semanas, teniendo cultivos de control negativo y resolución clínica de la infección. En MEH al menos 4 semanas y debe certificarse resolución de anormalidades del LCR. Para endocarditis nativa y endoftalmitis el tratamiento son 6 semanas. Para osteomielitis 4 a 6 semanas, infección urinaria 14 días y en bolas fúngicas al menos 4 semanas.

Voriconazol. A pesar de no existir estudios en Neonatología se ha utilizado con éxito en RN, pese que la aprobación por la FDA es en niños mayores de 2 años. La monitorización de niveles es fundamental para asegurar la buena respuesta a tratamiento y estos deben ser ≥ 1 µg/mL. Salvo en raros casos de infección, por *Aspergillus* o infección por especies de *Candida* resistentes a fluconazol (*Candida glabrata* o *Candida krusei*), voriconazol, debe ser considerada una droga de último recurso en UCIN.

Prevención

Medidas claves son: manejo candidiasis vaginal del embarazo, control IAAS, uso limitado de ciertos fármacos (cefalosporinas tercera generación, carbapenémicos, antagonistas H_2) y manejo de CVC. Si persiste alta incidencia de candidemia en UCIN, pese al manejo de las variables mencionadas, ESCMID e IDSA promueven el uso de profilaxis antifúngica (Tabla 22-4).

Prebióticos. En *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, *L. reuterii*, etc.) disminuyen colonización intestinal de Candida, potencian equilibrio ecológico y mejoran respuesta inmune local y sistémica. Pocos estudios demuestran disminución de infección por *Candida*.

Lactoferrina bovina oral. Un estudio randomizado controlado mostró reducción significativa de incidencia de *Candida* en RNPreT MBPN.

Nistatina. Una reciente revisión *Cochrane* con evidencia de 4 estudios con 1.800 lactantes, demostró disminución significativa de incidencia de IFI, pero no de mortalidad. Son estudios débiles metodológicamente y no informan sobre reacciones adversas ni alteraciones del desarrollo neurológico a largo plazo.

Fluconazol. Una revisión *Cochrane* que reunió 11 estudios sólidos metodológicamente con 1.600 niños, demostró que fluconazol disminuyó la incidencia de infecciones por *Candida* en <1.000 g en el 91% (p=0,0004) y en todos los < 1.500 g en el 85% (p < 0,0001). La mortalidad relacionada con *Candida* se elimina virtualmente disminuyendo el 96% (p=0,006). No hay reportes de toxicidad, deterioro del desarrollo neurológico a largo plazo (8 a 10 años de edad) ni aparición de resistencia. Los datos de los ensayos disponibles son insuficientes para determinar qué dosis de profilaxis antifúngica son superiores y por ahora se consideran ambas efectivas (fluconazol 3 a 6 mg/kg/dosis dos veces por semana).

BIBLIOGRAFÍA

VRS

Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML *et al.* Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. Rev Med Virol 2014; 24:76-89.

Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM *et al.* Neonatal Network Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. N Engl J Med 2013; 368:1791-99.

Lanari M, Prinelli F, Adorni F *et al.* Study Group on RSV Infections. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. Early Hum Dev 2013; 89Suppl1:S51-S57.

The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998; 102:531-37.

Wegzyn C, Toh LK, Notario G *et al.* Safety and Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Systematic Review. Infectious Diseases and Therapy 2014; 3:133-58.

Influenza

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014-2015; Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians.

Martic J, Savic N, Minic P *et al.* Novel H1N1 influenza in neonates: from mild to fatal disease. J Perinatol 2011; 31(6):446-48.

McPherson C, Warner B, Hunstad DA *et al.* Oseltamivir dosing in premature infants. J Infect Dis 2012; 206(6):847-50.

Richards JL, Hansen C, Bredfeldt C *et al.* Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth. Clin Infect Dis 2013; 56(9):1216-22.

Standing JF, Nika A, Tsagris V, Kapetanakis I *et al.* Oseltamivir pharmacokinetics and clinical experience in neonates and infants during an outbreak of H1N1 influenza A virus infection in a neonatal intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(7):3833-40.

Enterovirus

Abzug MJ, Michaels MG, Wald E, Jacobs RF, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pleconaril for the Treatment of Neonates With Interovirus sepsis. J Pediatr Infect Dis Soc 2015; 1-10.

Crom SCM, Rossen JWA, Furth AM, Obihara CC. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. Europ J Pediatr 2016; 1-7.

Piralla A, Mariani B, Stronati M, Marone P, Baldanti F. Human enterovirus and parechovirus infections in newborns with sepsis-like illness and neurological disorders. Early Human Development 2014; 90S1:S75-S77.

Parechovirus

Amarnath C, Helen Mary T, Periakarupan A *et al.* Neonatal parechovirus leucoencephalitis-radiological pattern mimicking hypoxic-ischemic encephalopathy. Eur J Radiol 2016; 85(2):428-34.

Esposito S, Rahamat-Langendoen J, Ascolese B *et al.* Pediatric parechovirus infections. J Clin Virol 2014; 60(2):84-89.

Gupta S, Fernández D, Siddiqui A *et al.* Extensive white matter abnormalities associated with neonatal Parechovirus (HPeV) infection. Eur J Paediatr Neurol 2010; 14(6):531-34.

Nirei J, Aizawa Y, Okazaki M, Kobayashi A *et al.* Human parechovirus type 3 infection: Cause of apnea in infants born prematurely. Pediatr Int 2016 58(5):400-402.

Infecciones micóticas

Austin N, Cleminson J, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2015; 10:CD003478.

Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2015; 10:CD003850.

Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasiva en RN: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. Rev Chil Infectol 2014; 31(1):73-83.

Manzoni P, Mostert M, Castagnola E. Update on the management of Candida infections in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100(5):F454-59.

Manzoni P, Wu C, Tweddle L, Roilides E. Micafungin in premature and nonpremature infants: a systematic review of 9 clinical trials. Pediatr Infect Dis J 2014; 33(11):e291-98.

Wade KC, Monk HM. New antifungal and antiviral dosing. Clin Perinatol 2015; 42(1):177-94.

INFECCIÓN POR VIH EN EL EMBARAZO Y RECIÉN NACIDO

23

C. Vizcaya A. • A. Peña D. • A. Calvo Q. • A. Sandoval C. • C. Pérez C.

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) establece una infección crónica en el ser humano: el VIH infecta en forma preferencial los linfocitos T helper ($CD4^+$), células mononucleares, macrófagos y células de la microglia. La infección produce lisis de las células afectadas y disminución progresiva de los linfocitos T $CD4^+$, conduciendo, en un plazo variable de 1 a 12 años, a un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La naturaleza crónica de la infección implica que el virus se replica activamente durante toda la vida del individuo infectado, encontrándose en forma libre o asociado a células y en la mayoría de los fluidos corporales. En el ámbito obstétrico-perinatal, un buen manejo de la infección por VIH implica conocer y entender las circunstancias sociales y culturales que enfrenta la mujer en la actualidad. El estudio de esta enfermedad, tanto desde el punto de vista epidemiológico como clínico, requiere no solo aumentar los conocimientos en sus aspectos patogénicos, virológicos y terapéuticos, sino también poner especial atención en el conocimiento de las conductas humanas que inciden en su transmisión, así como en un análisis crítico de nuestra cultura para que permita establecer medidas preventivas eficaces.

Ha sido en el área perinatal en que se han alcanzado los mayores éxitos en la prevención de la transmisión del VIH, mediante el uso de medicamentos antirretrovirales y la implementación de otras estrategias como cambios en las vías del parto y suspensión de la lactancia materna. Al considerar el prolongado período sin manifestaciones clínicas, en que el virus puede ser transmitido efectivamente, la detección de mujeres infectadas se realiza principalmente en programas de pesquisa dirigida, ya sea en grupos de alto riesgo o en forma universal. El diagnóstico prenatal de la infección ha adquirido gran relevancia en la medida que la indicación de una terapia oportuna resulta en una disminución significativa de la transmisión al feto o recién nacido (RN).

En Chile, con la aplicación progresiva de protocolos de prevención de transmisión vertical (PPTV) desde fines de 1994, se logró disminuir la tasa de transmisión vertical (TV) desde el 35,4% al 2% en 2005, año en que se comenzó a aplicar la norma nacional de prevención de TV, manteniéndose hasta ahora dicha tasa. El protocolo completo está asegurado en el plan nacional AUGE/GES y esto incluye exámenes virológicos, recuento de linfocitos T $CD4^+$, antirretrovirales, supresión farmacológica de leche materna y entrega de leches de iniciación para los RN.

EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, se estima que el número total de infectados en el mundo es cercano a los 40 millones de personas, con 1.500 niños infectados al día, de los cuales el 90% adquiere la infección por transmisión vertical. En América, Australia y Europa occidental la infección por VIH afecta principalmente a hombres homo o bisexuales y a usuarios de drogas intravenosas, con un aumento progresivo de la transmisión heterosexual. Globalmente, la razón hombre:mujer en países latinoamericanos es de 3:1, presentando variaciones significativas entre países: 8:1 en los Estados Unidos; 2:1 en el Caribe; 14:1 en Costa Rica; 5:1 en Chile y México; 4:1 en Argentina y Perú; 3:1 en Honduras y Guatemala y 2,6:1 en Brasil. En África y en algunas regiones de Asia los mecanismos de transmisión más importantes son la vía heterosexual y la transmisión vertical. En estos países la proporción de hombres y mujeres infectados es muy similar.

La prevalencia de VIH en mujeres embarazadas controladas en centros obstétricos varía según el área estudiada; en centros urbanos en África puede ser tan variada como 20% en Uganda y 0,2% en América del Norte. En América Latina, la información de centros obstétricos centinelas urbanos indican que Chile, Ecuador, México y Surinam tienen seroprevalencias entre el 0,1% y el 0,9%; en Colombia 3 centros informan rangos entre 0,1% al 0,9% y uno, Barranquilla, del 1% al 5%; en Argentina, centros de provincia tienen el 0,1% al 0,9% y Buenos Aires, 1% al 6%; República Dominicana, Brasil y Honduras presentan prevalencias del 1% al 5%, y Haití y Guyana, del 5% al 9%.

El VIH se transmite a través de contacto sexual, transfusiones de sangre o sus productos, y en forma vertical durante el embarazo, parto y por lactancia materna desde una madre infectada al RN. El virus ha sido aislado en sangre, semen, secreciones vaginales, leche materna, saliva, lágrimas, líquido

cefalorraquídeo, líquido amniótico y orina. Sin embargo, solo los cuatro primeros fluidos corporales han sido implicados en la transmisión de la infección. Globalmente, el VIH se transmite principalmente por vía sexual (75% de los casos), por vía sanguínea (15%, fundamentalmente por drogadicción intravenosa y en menor proporción por transfusión de sangre o hemoderivados) y en forma vertical (8% de los casos).

La importancia de cada forma de transmisión varía según el área; en el Caribe, América Central, América del Sur y Chile predomina la transmisión sexual (> 90%); en Brasil y Argentina la transmisión por el uso de drogas intravenosas ha sido más relevante, llegando en años anteriores al 25%, pero en los últimos años ha disminuido en más del 10%. En Chile, según reportes del Instituto de Salud Pública (ISP) del 2016, se ha diagnosticado a 394 niños viviendo con VIH, 369 (93.7%) de ellos son hijos de madre VIH positiva. Además, se ha aplicado el PPTV en 2590 niños desde 1994, con 2% de transmisión en este grupo.

TRANSMISIÓN MADRE-HIJO

La tasa de transmisión transplacentaria y periparto, sin ninguna medida de prevención, es del 15% al 35%. El 30% de los RN infectados tiene virus detectable al nacer, indicando adquisición del VIH en útero; en el 70% restante el virus es detectable después de la primera o segunda semana de vida, indicando adquisición a fines del embarazo o durante el parto. La lactancia materna agrega el 10% al 15% de riesgo adicional de transmisión. Las diferencias de las tasas de transmisión vertical de VIH entre Europa y América (15% al 22%) con las de África y Asia (25% al 40%) pueden atribuirse al menos en parte a la lactancia materna, práctica que en general se suspende en los países desarrollados. Actualmente, se define como infección *in utero* a aquellos RN en que se detecta virus en su sangre (cultivo o PCR) en las primeras 48 horas de vida. Se considera que la infección se produjo al final del embarazo o intraparto si el estudio de identificación del virus en el RN se hace positivo entre los 7 y 90 días de vida. Se considera que la transmisión fue posparto en aquellos casos en que el RN, en ausencia de otros factores de riesgo, tiene pruebas virológicas negativas después de nacer y se hacen positivas más allá de los 3 meses de vida. También en aquellos casos en que la madre tiene antecedentes de haber sido seronegativa al momento del parto y seroconvierte durante el período posparto y el estudio diagnóstico del RN permanece negativo los dos primeros meses, y posteriormente se hace positivo.

Los factores propios de la enfermedad asociados a transmisión son la carga viral materna (CV, cantidad de virus en plasma) y recuento de linfocitos T CD4$^+$, indicando que, mientras más avanzada es la enfermedad, mayor es la probabilidad de transmisión. Existe una directa relación entre la CV materna cercana al parto y la transmisión perinatal, tanto en mujeres no tratadas como en las que reciben terapia antirretroviral (TAR). Sin embargo, no existe ningún valor de CV bajo el cual el riesgo sea nulo. Sin tratamiento, con CV menor de 1.000 copias ARN/mL, el riesgo es del 10%. Con niveles de 1.000 a 10.000 copias ARN/mL, el riesgo aumenta entre el 15% y el 20%, y al 35% con niveles superiores a 10.000 copias ARN/mL. Estas tasas se reducen con la incorporación de TAR.

En esquemas de monoterapia (principalmente AZT) el riesgo de transmisión es cercano al 1% con CV menor de 1.000 copias ARN/mL; del 6% con niveles de 1.000 a 10.000 y del 12% con CV superior a 10.000 copias ARN/mL.

Los factores obstétricos asociados a un mayor riesgo de transmisión vertical son: ruptura de membranas mayor de 4 horas, corioamnionitis, utilización de monitoreo fetal interno, y resolución del parto por vía vaginal o cesárea de urgencia, ambos con trabajo de parto iniciado, en comparación con la cesárea electiva.

EFECTOS DEL VIH SOBRE EL EMBARAZO Y EL FETO

El embarazo no acelera la progresión de la infección por VIH aunque se produce una reducción de los linfocitos T CD4$^+$ mayor que la observada en mujeres VIH positivas no embarazadas. No se ha observado un aumento de frecuencia ni severidad de infecciones asociadas al embarazo, tales como candidiasis o infecciones urinarias. Sin embargo, las corioamnionitis tienden a ser más severas, pueden evolucionar más rápidamente y requieren de un tratamiento precoz y agresivo. Las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pueden ser más severas en el embarazo. En la década de los ochenta, esta fue una de las principales causas de mortalidad materna en pacientes infectadas por VIH. Otros efectos observados en algunos países en desarrollo han sido una mayor incidencia de prematuridad y retardo del crecimiento intrauterino. En el feto no se han demostrado efectos teratogénicos producidos por el VIH.

CUADRO CLÍNICO

Infección materna

La primoinfección VIH puede manifestarse como síndrome mononucleósico, encefalitis, o síndrome febril con exantema. Esta sintomatología se presenta en el 50% al 60% de los casos al momento de la seroconversión (2 a 6 semanas postinfección). Al período de infección aguda le sigue un período de latencia sin manifestaciones clínicas de 1 a 10 años de duración. Posteriormente, se pueden presentar linfadenopatías generalizadas o una inmunodeficiencia progresiva con lesiones orales por *Candida* spp., compromiso del estado general (fiebre, baja de peso), herpes zóster, infecciones oportunistas, manifestaciones neurológicas y cáncer, como linfoma y sarcoma de Kaposi.

Infección en el RN

No hay signos distintivos que permitan diferenciar clínicamente a los RN infectados por VIH, sin embargo, un examen clínico acucioso podría detectar poliadenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia. En los primeros meses de vida, pueden presentar dermatitis seborreica extensa y

microcefalia. En niños que no han iniciado la TAR y que han adquirido la infección precozmente *in utero*, también llamados rápidamente progresivos, la inmunosupresión puede ser muy precoz, severa y pueden evolucionar a SIDA y desarrollar infecciones oportunistas graves desde el nacimiento o en los primeros 2 años de la vida.

Se observa enfermedad neurológica progresiva, caracterizada por deterioro del desarrollo psicomotor, alteraciones motoras (hipotonía, hipertonía, paraparesia espástica), microcefalia y muerte. Las infecciones oportunistas más frecuentes en niños chilenos corresponden con infecciones bacterianas invasivas a repetición (neumonías, meningitis, infecciones osteoarticulares, abscesos profundos), enfermedad por citomegalovirus y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; menos frecuente es la diseminación BCG, sin embargo, debe considerarse al momento de indicar dicha vacuna, que el recuento de linfocitos T $CD4^+$ sea normal. A través de exámenes de laboratorio se pueden detectar anemia, neutropenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas y de deshidrogenasa láctica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por VIH en adultos y niños mayores de 18 meses se realiza mediante la detección de anticuerpos por método de ELISA. Si bien esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad superior al 99%, el diagnóstico debe ser confirmado con otra prueba de laboratorio, ya sea *Western blot*, o inmunofluorescencia indirecta. Durante la infección primaria existe un período de "ventana" entre el contagio y la aparición de anticuerpos que fluctúa generalmente entre 2 y 6 semanas, pero puede ser mayor en algunos pacientes. Las nuevas técnicas de ELISA de cuarta generación detectan además el antígeno viral p24, lo que acorta este período a menos de 2 semanas conservando una Sensibilidad de 100% y Especificidad de 99,62%. En casos en que se requiere de un diagnóstico rápido se recomienda, además, utilizar pruebas que detectan directamente ácidos nucleicos (reacción de polimerasa en cadena [RPC] para VIH) en sangre.

La eficacia del PPTV se basa en detectar todas las embarazadas VIH positivas, de ahí la importancia de efectuar tamizaje serológico universal en el primer control de embarazo.

Esta muestra es garantizada por el plan AUGE/GES en Chile, realizándose el estudio de VIH por técnica de ELISA, idealmente de cuarta generación Si el resultado es reactivo, debe enviarse a confirmación al Instituto de Salud Pública (ISP). Si se confirma la infección, la paciente debe ser derivada a control, a Unidad de Alto Riesgo Obstétrico, para manejo multidisciplinario integral. Esta derivación permite la coordinación entre las diferentes instancias para compartir información, exámenes, decidir procedimientos y tratamientos, así como también la evolución de la(s) patología(s), asegurando el bienestar madre-hijo.

En el caso de una gestante de más de 20 semanas de embarazo, debe ser derivada antes de recibir la confirmación, para inicio de TAR lo antes posible. Se recomienda repetir ELISA en pacientes no reactivas en primer control, si presentan factores de riesgo de adquisición de la enfermedad durante el embarazo, como pacientes con otras enfermedades de transmisión sexual o con conductas de riesgo como drogadicción, promiscuidad y pareja VIH positiva.

Si una mujer llega al trabajo de parto sin resultado conocido de serología de VIH, se debe realizar test rápido de VIH visual o instrumental a su ingreso. Si resulta reactivo, se repite en el mismo centro y se debe iniciar PPTV inmediatamente, incluida la suspensión de la lactancia materna.

Para el diagnóstico en el RN, debe considerarse que todos los niños hijos de madres VIH positivas tienen anticuerpos maternos por transferencia pasiva placentaria, los que pueden persistir por 18 meses e incluso hasta los 24 meses. Consecuentemente, no debe tomarse pruebas que detectan anticuerpos (test ELISA VIH) para confirmar la infección en un RN expuesto a VIH. Las técnicas que permiten dicha confirmación son la detección de ADN proviral (RCP), la detección de antígeno p24 en plasma o el cultivo viral; solo las dos primeras están disponibles a nivel masivo. En Chile, se estableció un protocolo de diagnóstico que se efectúa en el ISP como laboratorio de referencia; este se basa en la obtención de un resultado positivo en alguna de estas pruebas en al menos dos muestras de sangre tomadas en momentos diferentes. Los RN expuestos a VIH que no han completado este protocolo se catalogan como Indeterminados. Se establece que se debe tomar 3 muestras de 4 mL en tubo con EDTA, una en las primeras 48 horas de vida, otra al mes y otra a los 3 meses. Si alguna de estas muestras resulta positiva, se debe realizar otra muestra confirmatoria lo antes posible. La infección se confirma con dos RCP positivas y se descarta con las 3 muestras negativas.

PREVENCIÓN

Prevención de la infección materna

La medida más importante para evitar la transmisión perinatal es evitar que se infecten las mujeres, para lo cual los países deben adoptar estrategias educacionales de prevención adecuadas en cada comunidad. La profilaxis preexposición con antirretrovirales ha demostrado ser efectiva en algunos estudios, pero no es una práctica rutinaria. Para poder adoptar medidas preventivas de transmisión vertical es indispensable saber si la mujer es VIH positiva. Existe un número creciente de mujeres sin factores de riesgo personales, infectadas a través de relaciones heterosexuales con una pareja estable que tiene conductas de riesgo. Al considerar estos antecedentes y ante las evidencias de que el uso oportuno de antirretrovirales disminuye significativamente la transmisión al feto y al RN, muchos países, entre ellos Chile, han optado por ofrecer la prueba de VIH a todas las embarazadas. Esta política debe acompañarse de garantías de confidencialidad, consentimiento y la disponibilidad de consejería. Esta última implica discutir con la paciente las implicancias del diagnóstico, las conductas de riesgo para adquirir la infección, las razones por las que se solicita la prueba, informar personalmente el resultado y disponer de un equipo médico que pueda ofrecer el cuidado adecuado en caso de ser positivo.

Control y seguimiento de la embarazada

La mujer embarazada VIH positiva debe ser tratada integralmente, considerando su situación virológica, inmunológica y también psicosocial. Las pacientes VIH positivas deben ser evaluadas para identificar otras enfermedades de transmisión sexual: gonorrea, infecciones por *Chlamydia trachomatis*, sífilis, hepatitis B y realizar un Papanicolau y serología para citomegalovirus y Toxoplasma. Es importante obtener una adecuada evaluación nutricional y asegurarse que reciban suplementos de hierro y ácido fólico. Se recomienda controlar trimestralmente recuento de subpoblaciones de linfocitos T ($CD4^+$ y $CD8^+$) y la medición de CV, para determinar la necesidad de TAR, cambios en ella o determinar la necesidad de profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*. El examen clínico en las visitas prenatales debe poner atención en su nutrición y signos de infecciones oportunistas.

Tratamiento antirretroviral

El tratamiento específico cumple el doble propósito de tratar la enfermedad en la madre y prevenir la transmisión al RN. En la actualidad, se dispone de varios tipos de drogas antirretrovirales que actúan en diferentes blancos del ciclo de replicación viral. Los grupos de drogas disponibles son los siguientes:

Inhibidores de la enzima transcriptasa reversa (ITR). Fueron los primeros disponibles y existen aquellos denominados de tipo análogos de nucleósidos tales como zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), emtricitabina, abacavir (ABC), tenofovir (TDF), didanosina (DDI) y estavudina (D4T) (estos 2 últimos ya no se utilizan por su elevada toxicidad). Los de tipos no análogos de nucleósidos son nevirapina (NVP), efavirenz, etravirina y rilpivirina.

Inhibidores de la enzima proteasa (IP). Las drogas disponibles de este grupo son indinavir (ya no se utiliza), ritonavir, saquinavir, amprenavir (actualmente fosamprenavir), lopinavir, atazanavir, darunavir y tripanavir (no disponible en Chile). La mayoría de los que se utilizan en la actualidad se asocian a ritonavir en dosis bajas (reforzados o *boosted*), debido a que este antirretroviral aumenta los niveles plasmáticos de los otros IP a consecuencia de la inhibición de su metabolismo a nivel del citocromo p450 hepático.

Inhibidores de entrada. Las drogas de este grupo bloquean la unión del virus con la célula $CD4^+$. Existen aquellos que bloquean la fusión de las membranas viral y celular, mediada por gp41 como el enfuvirtide o T20 y aquellos que bloquean la unión del virus con el receptor de quimioquinas CCR5 como maraviroc. Para utilizar este último agente, es necesario conocer si el VIH utiliza el receptor CCR5 (virus R5) o CXCR4 (virus X4). Maraviroc solo es activo contra virus R5.

Inhibidores de la enzima integrasa (II). Se dispone de raltegravir, elvitegravir (co-formulado con tenofovir/emtricitabina y cobicistat, este último un potenciador de elvitegravir) y dolutegravir.

El uso de monoterapia o biterapia ha demostrado no ser efectivo, debido al rápido desarrollo de resistencia que experimenta el VIH al cabo de semanas o meses de tratamiento. La combinación de tres o más drogas, impide la replicación viral y así el desarrollo de resistencia. De esta manera, la terapia combinada triple, que consiste en la combinación de 2 ITR análogos de nucleósidos más 1 ITR no análogo de nucleósido o 1 IP o 1 II, ha pasado a formar parte del tratamiento estándar de esta infección. Ello ha permitido disminuir significativamente la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.

En general, se indica terapia antirretroviral cuando los pacientes tienen enfermedades oportunistas y/o recuentos de linfocitos T $CD4^+$ disminuidos (bajo 500 células/mm^3 en la mayoría de las guías clínicas). Sin embargo, un estudio reciente (START), demostró que los pacientes que inician TAR apenas son diagnosticados, independientemente del recuento de linfocitos T $CD4^+$. Además, tienen menos complicaciones y riesgo de mortalidad que los pacientes en que se difiere el inicio de TAR. Este estudio modificó los criterios de inicio de TAR. A pesar de la potencia de estos tratamientos, se puede desarrollar resistencia a las drogas antirretrovirales. Para conocer los patrones de resistencia del virus se pueden efectuar estudios genotípicos, que identifican las mutaciones presentes en la enzima transcriptasa reversa, proteasa o integrasa y que pueden conferir resistencia a las drogas.

En una paciente embarazada el objetivo es lograr una carga viral indetectable al momento del parto. Si se comienza TAR de alta potencia durante el segundo trimestre de embarazo, un elevado número de pacientes (98% de las pacientes en la experiencia de nuestra institución) logrará este objetivo. De este modo se evita la exposición a TAR en el primer trimestre, período de la organogénesis embrionaria y de mala tolerancia digestiva de la madre. La TAR debe ser iniciada de inmediato si la paciente embarazada tiene criterios clínicos o inmunológicos de inicio o en aquellos casos en los cuales la seroconversión ha ocurrido durante la gestación. Todas aquellas pacientes en las cuales se ha iniciado la TAR para la prevención de la transmisión vertical, deben continuarla en el posparto.

Los esquemas específicos deben ser seleccionados en conjunto con el médico infectólogo y las mujeres que los reciban, así como sus RN deben ser adecuadamente registrados y recibir un acucioso y prolongado seguimiento de posibles reacciones secundarias y efectos colaterales. Si la embarazada no se encuentra en TAR al momento del parto, debe recibir al menos la monoterapia con Nevirapina para prevención de transmisión (Tabla 23-1). Dado que AZT ha demostrado eficacia en la prevención de transmisión en estudios controlados, se recomienda incluir esta droga en el régimen terapéutico durante el embarazo, salvo que se haya documentado toxicidad severa por ella (anemia severa, neutropenia grado 3 y 4) o resistencia viral a la droga.

En estudios clínicos, en los cuales se ha usado AZT durante el embarazo, no se ha demostrado toxicidad severa, así

como tampoco en asociación con otros ITR. En más de 3.000 embarazos expuestos a AZT y 3TC tampoco se ha demostrado mayor incidencia de malformaciones en fetos expuestos. El uso de 3TC en asociación con AZT ha demostrado mayor eficacia en prevención de la transmisión vertical que solo AZT. Recientemente, se ha utilizado exitosamente otros ITR en reemplazo de AZT como ABC (siempre que HLA B5701 sea negativo) o TDF. En la actualidad, se recomienda que todas las mujeres embarazadas VIH positivas reciban TAR con 3 drogas antirretrovirales. A las 6 semanas de iniciada la TAR debe controlarse la carga viral y posteriormente debe evaluarse mensualmente hasta que se haga indetectable. A la semana 34 debe realizarse una carga viral para definir conducta obstétrica, para adicionar otro antiretroviral si fuese necesario y, determinar TAR del RN. Se debe efectuar genotopificación viral en las embarazadas que hayan recibido anteriormente PPTV, las que se presenten con una primoinfección VIH y las que tengan pareja con infección por VIH recibiendo TAR.

Prevención de la infección del feto y RN

La prevención de la infección vertical constituye en la actualidad un área en la que se han realizado importantes avances y en la cual se desarrolla activa investigación. Las principales estrategias destinadas a reducir el riesgo de los hijos de madres infectadas incluyen la detección universal de la infección VIH en la embarazada, la disminución de la exposición del RN a sangre, secreciones cervicales y líquido amniótico, la TAR, el estudio de la vía de parto más adecuada de acuerdo a la condición virológica, inmunológica y obstétrica de la madre y la eliminación de la exposición al VIH a través de la leche materna.

Drogas antirretrovirales: AZT

La primera evidencia de la efectividad de AZT administrada en monoterapia en reducir la transmisión perinatal de VIH se obtuvo en el protocolo ACTG 076, que incluyó a 419 pacientes y mostró una tasa de transmisión de VIH del 22,6% en el grupo placebo versus el 7,6% en el grupo tratado (reducción del 66%). Varios estudios posteriores y una revisión sistemática han confirmado que el uso de AZT es superior al placebo en reducir la transmisión del VIH madre-hijo. En todos estos estudios la tasa de transmisión perinatal de VIH fue del orden del 3% al 7% en el grupo tratado.

Este efecto se lograría a través de una reducción de la CV materna y actuando como profilaxis preexposición en el RN, ante el traspaso de virus durante el parto. Además, el uso posnatal de TAR por 6 semanas en RN actúa como profilaxis postexposición.

Vía de parto y riesgo de transmisión

La cesárea electiva a las 38 semanas de gestación antes de una eventual RPO o del inicio de trabajo de parto espontáneo, reduce notablemente el riesgo de TV del VIH. Por si sola, la disminuye en el 50% y asociada a TAR durante el período prenatal, parto y su administración al RN, logra reducciones cercanas al 90%, con tasas finales de TV menores al 2%. Sin embargo, la evidencia actual indica que en aquellas pacientes usuarias de TAR con CV menor a 1.000 copias/mL, los beneficios de una cesárea son insuficientes para sacar conclusiones definitivas sobre la vía de parto, especialmente si se considera que la cesárea aumenta la morbilidad infecciosa en 7 a 10 veces con respecto al parto vaginal, independientemente de la infección por VIH. La evidencia sugiere que en pacientes VIH positivas se sugiere manejo agresivo y precoz del cuadro en caso de presentarse.

Al considerar lo anterior, el *American College of Obstetrics and Gynecology* recomiendan cesárea electiva a pacientes que tengan CV mayor de 1.000 copias/mL a la semana 34 de gestación, a aquellas gestantes sin TAR durante el embarazo o que llegan sin TAR al parto. Puede permitirse el parto vaginal en aquellas pacientes con TAR desde las 24 semanas o antes, con CV menor a 1.000 copias/mL en la semana 34 y que, además, cumplan con las siguientes condiciones: edad gestacional mayor 37 semanas, feto único en presentación cefálica, condiciones obstétricas favorables y atención por especialista. No existe contraindicación para la conducción del trabajo de parto con oxitocina.

Se debe evitar la implementación de maniobras invasivas como amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, monitorización con electrodo cefálico, rotura artificial de membranas y parto instrumental con fórceps. Igualmente, debe considerarse que drogas derivadas del ergot (etilergometrina) se acumulan en pacientes que usan IP por su acción inhibitoria sobre el citocromo 3A4 y se ha descrito vasoconstricción exagerada e isquemia con el uso asociado de estas drogas, motivo por el cual se contraindican.

Tratamientos acortados

En el escenario de una madre que ingresa en trabajo de parto sin haber recibido TAR, tomar muestra basal de CV y linfocitos T $CD4^+$ e iniciar esquema de AZT intraparto intravenoso más dosis única de 200 mg de NVP vía oral. Asociar AZT/3TC 1 semana para evitar resistencia a nevirapina. Se puede con posterioridad agregar IP al esquema de TAR y adecuar según resultados de exámenes. Se debe resolver el parto vía operación cesárea y en el RN continuar con protocolo habitual más 3 dosis de NVP en la primera semana (Tabla 23-1). En general, estos tratamientos logran reducciones cercanas al 50% en relación a grupos controles o placebo.

PROTOCOLO INTRAPARTO

AZT 200 mg/mL intravenoso intraparto

- **Dosis de carga** 2 mg/kg/hora por 1 hora, iniciado 4 horas antes de la cesárea o al inicio del trabajo de parto.
- **Dosis de mantención:** 1 mg/kg/hora hasta la ligadura del cordón.

Si no se dispone de AZT: indicar AZT/3TC (comprimidos 300/150 mg) al inicio del trabajo de parto o 4 horas antes de la cesárea electiva, repetir cada 3 horas hasta ligadura del cordón.

Asociar NVP 200 mg x 1 vez antes de la cesárea electiva, en caso de ausencia o inicio tardío de protocolo y/o CV semana 34 mayor a 1.000 copias/mL.

Aquellas mujeres que llegan al parto sin serología VIH conocida, revisar en el laboratorio si este ha sido tomado. Si no se dispone del resultado, se debe realizar un tamizaje para VIH urgente (instrumental o visual) y si este resultase reactivo, aplicar de inmediato PPTV, incluyendo supresión de lactancia materna.

En nuestra experiencia, el 97,5% de las pacientes que reciben TAR de alta potencia llegan al parto con CV indetectable, por lo que en nuestra institución la conducta es practicar en ellas cesárea electiva solo por razones obstétricas. Con ello se ha logrado el 50% de éxito de parto vaginal hasta el momento, sin registrarse casos de transmisión perinatal.

Manejo del RN

Inmediato: los objetivos son evitar la transmisión del VIH durante el trabajo de parto y especialmente en el período de RN inmediato (nivel de evidencia 1).

Deben observarse precauciones estándares en la atención del parto, incluyendo protección de la mucosa ocular, mascarilla facial, guantes y delantal quirúrgico. Estas precauciones deben mantenerse en el manejo de la placenta, la que debe ser incinerada. La aspiración de secreciones del RN debe realizarse con instrumento que prevenga efectivamente el contacto de secreciones del RN con la mucosa oral del profesional que lo atiende. Las precauciones estándares deben mantenerse en el manejo inmediato del RN hasta que mediante un baño se haya removido el líquido amniótico y la sangre de la piel. Debe mantenerse el uso de guantes cada vez que se hace aseo del cordón umbilical. No se recomienda aislar a la madre ni al RN.

Para ello se deben implementar las siguientes medidas: realizar aspiración prolija orofaríngea (máquina de aspiración y lavado bucofaríngeo), baño con abundante jabón, agua y enjuague, eliminar agua previamente clorada, aseo de la piel previo a inyección de vitamina K o cualquier otro medicamento y alimentación con fórmula de inicio (evitar alimentación con leche materna de la madre o de nodriza).

Evaluación del RN

1. **Examen físico del RN**: dirigido a la búsqueda de signos de posible infección por VIH como: microcefalia, visceromegalias, adenopatías, ictericia, compromiso neurológico, etcétera.
2. **Exámenes de laboratorio infectológicos**: la PCR de VIH es requerida dentro de las primeras 48 horas de vida, con el fin de comenzar la evaluación y descartar/confirmar la transmisión vertical. Esta muestra debe enviarse a laboratorio de referencia (ISP) con formulario especial.
3. **Exámenes de laboratorio generales e inmunológicos**: hemograma con el fin de definir un basal de hematocrito/hemoglobina, considerando que la anemia es el efecto adverso más frecuente de la terapia con AZT, gases en sangre venosa, electrólitos plasmáticos, ácido láctico y otros para descartar alteraciones metabólicas secundarias a la TAR y recuento de linfocitos T $CD4^+$.
4. **Vacuna BCG**: puede ser administrada si el recuento de linfocitos T $CD4^+$ es normal (>1.500 células/mm^3 o >35%), mientras no se confirme la normalidad del examen, debe diferirse (grado de recomendación: A).

Evitar la lactancia materna. Un estudio randomizado controlado mostró la eficacia de esta medida. El estudio se realizó en Kenia, en mujeres con acceso a agua limpia y educación en salud y mostró una tasa de infección a los 2 años del 31% con lactancia materna y del 15% con fórmula (RR 0,49, 95% CI 0,33 a 0,72; NNT 7, 95% CI 5 a 13). No hubo diferencia significativa en la mortalidad de ambos grupos de niños. Sin perjuicio de lo anterior, la OMS recomienda mantener la lactancia materna en países con alta mortalidad infantil, ya que evitar la lactancia materna puede incrementar la morbilidad y mortalidad infantil por sus efectos en nutrición, inmunidad, fertilidad materna y espaciamiento de nacimientos. Si bien la TAR de alta potencia logra importantes reducciones de la carga viral en la leche materna, no se ha demostrado que elimine el VIH, por lo que en Estados Unidos y países como Chile, donde existen alternativas seguras de alimentación láctea y acceso a educación sanitaria, la suspensión de la lactancia materna sigue siendo una fuerte recomendación (Recomendación A II). Además, se debe considerar la posibilidad de efectos colaterales y adquisición de resistencia debido a la excreción de antirretrovirales a través de la leche materna. En Chile, la interrupción farmacológica de la lactancia y la entrega de fórmulas de inicio son garantías aseguradas en la canasta GES en todo RN con PPTV. No se recomienda la lactancia por nodriza.

Profilaxis con antirretrovirales en el RN (nivel de evidencia 1)

- RN cuya madre recibió AZT durante el embarazo y parto: administración de AZT en suspensión al RN. Se inicia entre las 6 a 12 horas de vida vía oral o intravenosa en aquellos que no puedan ser alimentados vía oral. Se prolonga por 6 semanas (Tabla 23-1). La profilaxis podría reducirse a 4 semanas en RN de término, con PPTV completo, madre con adherencia completa y supresión de carga viral mantenida.

Se adiciona NVP a la profilaxis del RN en los siguientes casos:

- RN cuya madre recibió NVP como parte de PPTV debe recibir 3 dosis de NVP.
- RN cuya madre no recibió TAR en el embarazo o intraparto, o solo recibió TAR durante el parto. Debe recibir 3 dosis de NVP.
- RN cuya madre tiene viremia persistente o resistencia a antirretrovirales, debe recibir 2 antirretrovirales de acuerdo a la evaluación de expertos y disponibilidad.

Tabla 23-1. Dosis de antirretrovirales usados como profilaxis de transmisión vertical en el trabajo de parto y recién nacido*

Zidovudina (AZT)		
A la madre durante el trabajo de parto	Dosis de carga: Inicio 4 horas antes del parto o en el inicio del trabajo de parto	AZT IV 2 mg/kg en una hora
	Dosis de mantención: hasta la ligadura del cordón	AZT IV 1 mg/kg/hora
En el recién nacido según edad gestacional en semanas	AZT oral	AZT IV
≥ 35	4 mg/kg/dosis x 2 veces/d por 6 semanas	3 mg/kg/dosis x 2 veces/d por 6 semanas
≥ 30 a 35	2 mg/kg/dosis x 2 veces/d por 14 días, aumentar a 3 mg/kg/dosis x 2 veces/d en ≥ 15 d de edad	1,5 mg/kg/dosis x 2 veces/d por 14 días, aumentar a 2,3 mg/kg/dosis x 2 veces/d en ≥ 15 d de edad
< 30	2 mg/kg/dosis x 2 veces/d por 4 semanas; aumentar a 3 mg/kg/dosis x 2 veces/d en ≥ 30 d de edad	1,5 mg/kg/dosis x 2 veces/d por 4 semanas aumentar a 2,3 mg/kg/dosis x 2 veces/d en ≥ 30 d de edad
Nevirapina (NVP)		
Durante el trabajo de trabajo	200 mg oral antes del parto	
En el recién nacido	Peso de nacimiento 1,5 a 2 kg: 8 mg/dosis oral Peso de nacimiento > 2 kg: 12 mg/dosis oral	En ambos casos se recomienda 3 dosis durante la primera semana de vida: 1 ° dosis: dentro de las 48 horas 2 ° dosis: 48 horas después de 1 ° dosis 3 ° dosis: 96 horas después de 2 ° dosis

* *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.*

Seguimiento de laboratorio del RN. En seguimientos de hasta 6 años no se han encontrado diferencias inmunológicas, neurológicas, ni de crecimiento en niños sometidos a terapia con AZT. En la literatura se describe una mayor incidencia de infección connatal por citomegalovirus (CMV: 4,5%) comparado con la población general debido a mayor coinfección de CMV en las embarazadas VIH positivas (cerca del 90%) y mayor excreción del virus en las secreciones vaginales de estas pacientes. Es necesario descartar infección congénita mediante la detección de CMV dentro de los primeros 15 días de vida en orina o saliva y en los casos positivos se debe descartar enfermedad por CMV mediante evaluación neurológica, auditiva, hematológica y de la función hepática.

Se debe evaluar también si el niño ha sido expuesto a otras enfermedades infecciosas en embarazo o parto, como sífilis, hepatitis B, hepatitis C, toxoplasma, chagas y otras según antecedentes maternos, para lo cual es conveniente contar con el estudio serológico materno.

La posible toxicidad de la TAR que puede afectar tanto al feto como al RN a corto y largo plazo se documentó en el estudio PACTG 076, en el que se encontró anemia transitoria secundaria a AZT. Los ITR análogos de nucleósidos pueden actuar como inhibidores de las DNA polimerasas, (DNAp) humanas, afectando la replicación mitocondrial con depleción del DNA mitocondrial (DNA mt) en diversos órganos (corazón, hígado, músculo esquelético, nervios periféricos, placenta) con distinta potencia (DDI y D4T>3TC>AZT>ABC). Los efectos pueden ser hiperproducción de ácido láctico, generalmente asintomática, pudiendo ser sintomática con manifestaciones neurológicas severas, lo que hace recomendable efectuar evaluaciones neurológicas periódicas. Además de la acidosis láctica, pueden tener acidosis metabólica e hipercalemia.

Los principales efectos secundarios son hematológicos. La anemia generalmente es transitoria y revierte una vez suspendido el AZT, sin embargo, puede ser severa y requerir medidas especiales. Regímenes acortados a 4 semanas permiten una recuperación de la anemia más rápida. También puede producirse neutropenia y trombocitopenia. Todos estos efectos secundarios deben ser valorados de acuerdo con su intensidad según la escala de graduación de toxicidad. Se recomienda una evaluación mínima de laboratorio durante la profilaxis que incluya hemograma, recuento de plaquetas, electrólitos plasmáticos, gases venosos, ácido láctico plasmático y pruebas hepáticas en forma semanal. Estos exámenes están incluidos en la canasta de programa GES en Chile.

BIBLIOGRAFÍA

Abarzúa F, Pérez C, Callejas C, Jombi JC, Vandercam B. Ausencia de transmisión perinatal de VIH en 40 embarazadas tratadas con terapia antirretroviral de alta potencia. Rev Chil Obstet Ginecol 2004; 69:232-38.

Abarzúa F, Pérez C. Infección por el virus de inmunodeficiencia Humana. En: S. Silva. Infecciones en Ginecología y Obstetricia. 2da ed. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2010.

Abarzúa F, Vandercam B, Pérez C. Infección por virus de inmunodeficiencia humana. En: E. Oyarzún, J. Poblete. Alto riesgo obstétrico. 2da ed. Santiago, Chile: Ediciones UC, 2013.

Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. The Cochrane Library 2005, Issue 4.

Connor E, Sperling R, Gelber R. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331:1173-80.

Giulano M, Guidotti G, Andreotti M *et al.* Triple antiretroviral prophylaxis administered during pregnancy and after delivery significantly reduces breast milk viral load: A Study within the Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition Program. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 30.

Hoffmann & Rockstroh. HIV 2015/2016. Acceso en: www.hivbook.com

Ministerio de Salud. Guía clínica AUGE "Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA". Santiago: MINSAL, 2013.

Mitchell, Stewart, Bajzik, Ferret, Bentsen, Shriver MK. Performance comparison of the 4th generation Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA on the EVOLIS™ automated system versus Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo, Ortho Anti-HIV 1+2 EIA on Vitros ECi and Siemens HIV-1/O/2 enhanced on Advia Centaur. J Clin Virol 2013; 58(1):e79-84.

Morris A, Rua Dobles A, Cu-Uvin S *et al.* Protease inhibitor use in 233 pregnancies. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40:30-33.

Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D *et al.* Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: A randomized clinical trial. JAMA 2000; 283:1167-74.

Norma conjunta de Prevención de Transmisión Vertical de VIH y Sífilis. MINSAL, 2013. Acceso en: www.minsal.cl

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Acceso en: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accedido el 3 de marzo del 2016.

Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Acceso en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf. Accedido el 11 de julio de 2015.

Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Acceso en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf. Accedido el 8 de junio del 2016.

Peña A, Cerón I, Budnik I, Barttlet D, Cataldo K, Fernández AM, Ramírez A y Lasso M. Prevención de la transmisión vertical y efectos secundarios de la terapia anti-retroviral en hijos nacidos de madres seropositivas para VIH en el área Sur-Oriente de Santiago, Chile: perspectiva de 15 años. Rev Chil Infectol 2013; 30(6):644-52.

Read JS, Newell ML. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. The Cochrane Library, Issue 2006.

The International Perinatal HIV Group. The Mode of delivery and the risk of vertical transmission of human Immunodeficiency virus type 1-a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999; 340:977.

Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminofeno para la osteoartritis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Acceso en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Wu E. Infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños. Más de 25 años. Rev Chil Infectol 2015; 32(1):44-56.

INFECCIONES BACTERIANAS

S. Urzúa B. • J. L. Tapia I. • C. Perret P.

24

Las infecciones son una causa importante de morbimortalidad en el período neonatal. La inmadurez y la inadecuada función de los mecanismos de defensa del RN (barreras ineficientes, bajos niveles de complemento e inmunoglobulinas, menor actividad linfocitaria, etc.) favorecen el desarrollo de infecciones, especialmente en los prematuros.

Existen además, otros factores de riesgo que favorecen las infecciones: patología materna durante el embarazo (infección urinaria, diabetes, etc.), promiscuidad sexual, mal control del embarazo, ruptura prematura de membranas (RPM), parto prolongado, instrumentación del parto (fórceps, tactos vaginales repetidos, monitoreo interno), corioamnionitis, prematurez, bajo peso, sexo masculino, embarazo múltiple, asfixia neonatal y reanimación, malformaciones, cuidados intensivos neonatales y sus procedimientos invasivos (catéteres, tubos, etc.).

Las medidas de prevención de infecciones son fundamentales en este período y abarcan medidas desde el período prenatal hasta una serie de estrategias posnatales, como la higiene de manos, aseo y desinfección de equipos, aislamientos, cuidado de sondas y catéteres, preparación y administración de medicamentos, entre otras (Tabla 24-1). Los *bundles* son un "paquete" o conjunto de medidas destinadas a mejorar la calidad de la atención médica y en el caso de las infecciones, con el objetivo de disminuir las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS). Existen bundles para la inserción de catéteres, mantención de estos, cuidados de ventilación mecánica, etc. Diversos estudios han demostrado el efecto beneficioso de incorporarlos a la práctica clínica diaria, con disminución de la infecciones del tracto sanguíneo asociado a catéter venoso central (ITS/CVC), entre otros (Tabla 24-2).

En todo hospital debiera existir un sistema de vigilancia epidemiológica que permita conocer las características bacteriológicas de las infecciones y tomar las medidas que consideren oportunas.

PREVENCIÓN

Los estudios de inmunoprofilaxis con gammaglobulina iv para la prevención de infecciones en el RN no han sido alentadores y los metaanálisis a la fecha, no recomiendan su uso, pues no disminuye las infecciones ni la mortalidad. Los estudios

Tabla 24-1. Precauciones universales o estándar en el control de infecciones

Lavado de manos	Agua, jabón o alcohol gel
Eliminación por operador de material cortopunzante	Cajas *safe box*
NO recapsular	
Uso de guantes de contacto con sangre y fluidos corporales	
Uso de lentes, pechera, mascarilla frente a potenciales salpicaduras de sangre o fluidos corporales	Intubación, cateterismos, etcétera
Uso de técnica estéril (gorro, mascarilla, guantes estériles, equipo y paños quirúrgicos). Lavado de piel con jabón de clorhexidina y uso de clorexhidina líquida	Manejo de TET, cateterismos, procedimientos invasivos, punciones estériles
Transporte de muestras en cajas herméticas	
Limpieza inmediata de derrames en superficies	Con agua y amonio cuaternario

Tabla 24-2. Elementos de los *bundles* que han demostrado minimizar los riesgos de ITS/CVC

Medida	
Higiene de manos, control y *feedback*	Educación
Prohibición de uñas acrílicas, pintura y anillos grandes	
Entrenamiento colectivo en colocación y mantención de CVC	
Sensibilización periódica de Tasas de ITS/CVC	
Entrenamiento individual en inserción CVC	Inserción
Establecer *kit* de CVC	
Máximas barreras y técnica estéril	
Protocolo de aseo de piel con antisépticos	
Mínimos puertos de acceso Esterilizar puerto > 15 seg antes de acceder Minimizar acceso a línea central Técnica estéril para manejo, acceso, limpieza	Mantención
Evaluar diariamente el retiro del catéter	Remosión
Monitoreo de ITS/CVC Monitoreo cumplimiento de higiene de manos Comité de revisión de datos	Vigilancia

que evalúan el empleo del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, no han demostrado reducción en la incidencia de sepsis ni en la mortalidad.

El empleo de probióticos ha demostrado sus efectos en prevenir enterocolitis graves y disminuir la mortalidad, pero no así en disminuir las infecciones.

La profilaxis con lactoferrina oral redujo la incidencia de sepsis tardía en prematuros en estudios recientes; sin embargo, aún se necesita más evidencia para recomendar su empleo.

La profilaxis antibiótica intraparto solo ha sido exitosa en la prevención de la sepsis precoz por *Streptococcus* grupo B, lo que se detallará más adelante.

SEPSIS NEONATAL

Síndrome clínico caracterizado por manifestaciones sistémicas de infección durante las primeras cuatro semanas de vida, con al menos un hemocultivo positivo.

La sepsis neonatal se puede clasificar en precoz (aparece en las primeras 72 h de vida) o tardía (se manifiesta pasadas las 72 h de vida).

Cuando los hemocultivos son negativos, el cuadro clínico es compatible con una infección sistémica y recibe tratamiento antibiótico por más de 5 días, hablamos de sepsis clínica.

Incidencia. La sepsis bacteriana se presenta en 1 a 10 casos por 1.000 nacidos vivos y su letalidad varía en distintas series entre 1% a más del 50%. En nuestra unidad, la letalidad fue del 1,9% en los últimos 5 años.

Cuadro clínico. Muchas veces, son los antecedentes clínicos y factores de riesgo los que hacen sospechar una infección, pues la sintomatología y signología son inespecíficos. El cuadro clínico puede ir desde la descripción de un RN que solo "no se ve bien", hasta un cuadro florido característico de infección grave. Dentro de los síntomas y signos más comunes están: pérdida de interés o rechazo de la alimentación, disminución de la actividad, llanto débil, cierto grado de somnolencia o letargia, hipotonía, alteraciones de la termorregulación, dificultad respiratoria, cianosis o apnea, distensión abdominal, hemorragias, lesiones cutáneas, piel moteada y otros signos de mala perfusión periférica.

La sepsis tardía incluye tanto a neonatos hospitalizados (con mayor frecuencia) como a los que están en su casa, donde el cuadro clínico se presenta como un cuadro generalmente con fiebre más algún grado de compromiso general. **Si un RNT de algunos días de edad se descompensa bruscamente, el diagnóstico diferencial inicial debe considerar una sepsis, una cardiopatía y una enfermedad metabólica.**

Agentes más frecuentes (Tabla 24-3)

Streptococcus grupo B (SGB) o *Streptococcus agalactiae*. Es el agente causal más frecuente de sepsis de origen connatal desde la década del setenta, con una incidencia de sepsis precoz entre 0,7 y 3,7 por 1.000 nacidos vivos.

Se han descrito dos formas de presentación clínica neonatal, la precoz y la tardía. La precoz se presenta durante las primeras 24 horas de vida (90%) y tiene una alta letalidad (el 5% al 20%). Se caracteriza por un cuadro séptico acompañado de bronconeumonía, y se han aislado todos los tipos de SGB (Ia, Ib, Ic, II, III). Las alteraciones radiológicas pulmonares suelen ser idénticas a las de la enfermedad de membrana hialina. La forma tardía es menos frecuente y tiende a presentarse entre la 2ª y 4ª semanas de vida. En aproximadamente el 50% de los pacientes la adquisición es connatal y en el resto es nosocomial o del entorno familiar. En el 30% al 40% se asocia a meningitis y el tipo causal más frecuente es el III. El pronóstico es mejor que en la forma precoz, con una letalidad del 2% al 6%. Sin embargo, un alto número de sobrevivientes queda con secuelas neurológicas (el 25% al 50%).

Prevención de infección por *Streptococcus agalactiae* o *Streptococcus* grupo B (SGB). Entre el 10% y el 30% de las embarazadas porta el SGB; en Chile la portación de SGB se acerca al 20%. El 1% al 2% de los RN de Estas adquirirá una sepsis por SGB, cuya letalidad se estima entre el 5% y el 20%.

Tabla 24-3. Agentes causales de infecciones bacterianas más frecuentes en el recién nacido

Agente	Sepsis precoz	Sepsis tardía
Streptococcus grupo B (Ia, Ib, Ic, II, III)	38% - 43% (73% RNT)	1%
Escherichia coli (K1)	24% - 35% (81% RNEBPN)	5% -15%
Listeria monocytogenes	5%	
Staphylococcus aureus		10% - 20%
Staphylococcus epidermidis		40% - 70%
Otros BGN	< 5%	15% - 50%
Otras CGP		5%
Candida	1%	5% -18%

Meningitis: *Streptococcus* grupo B (tipo III), *Escherichia coli* (K1), *Listeria monocytogenes*, Otros BGN, *Staphylococcus epidermis*, *Candidas*.
Osteoartritis: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo B, *Neisseria gonorrhoeae*.

En 1996 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) en conjunto con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Asociación Americana de Pediatría publica las guías para la prevención de sepsis por SGB. Se propusieron dos estrategias de prevención igualmente aceptables con profilaxis antibiótica intraparto. Una basada solo en factores de riesgo: hijo previo con SGB; bacteriuria por SGB durante embarazo; parto < 37 semanas; RM ≥ 18 h; y t° intraparto ≥ 38 °C. La otra agrega cultivo universal a las 35 a 37 semanas de gestación. Los resultados de la implementación de estas estrategias concluyeron que la que utiliza factores de riesgo previene alrededor del 68% de la sepsis por SGB, y la que incorpora cultivo puede alcanzar el 88%, disminuyendo la incidencia de infección precoz de 1,7 a 0,4 por mil nacidos vivos entre 1993 y 1999 en los Estados Unidos. Por ello, y además considerando que entre el 18% al 45% de los casos de sepsis por SGB se producen sin tener la madre antecedentes de riesgo, el CDC modificó en 2002 su normativa, y solo propuso un protocolo basado en cultivo universal. La última revisión de esta norma fue en el año 2011 y plantea:

1. Toda embarazada con hijo previo que desarrolló enfermedad invasiva por SGB o con urocultivo positivo a SGB durante el embarazo no requiere *screening* y debe recibir profilaxis.
2. Todas las demás mujeres embarazadas deben tener cultivo vaginal y anal a las 35 a 37 semanas de gestación en búsqueda de SGB.
3. Deben recibir profilaxis intraparto aquellas mujeres con:
   - Hijo previo con enfermedad sistémica por SGB
   - Bacteriuria con SGB durante embarazo
   - Cultivo (+) SGB durante embarazo (a menos que se realice cesárea electiva sin trabajo de parto y sin rotura de membranas)
   - Cultivo SGB desconocido y cualquiera de las siguientes:
     - Parto <37 sem edad gestacional
     - RM > 18 h
     - t° intraparto > 38 °C

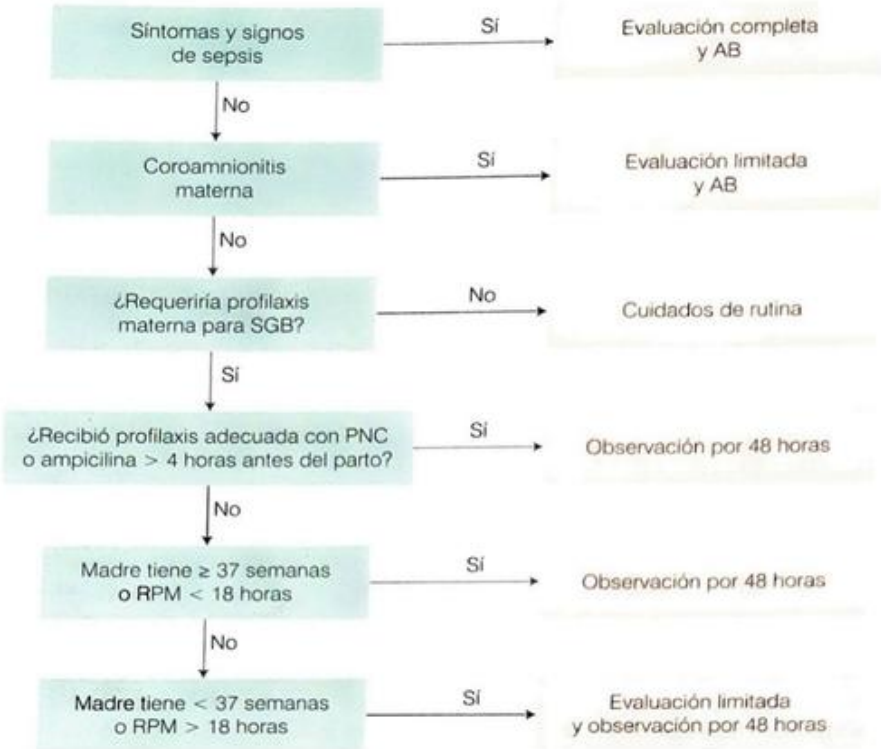
Es posible hacer detección de SGB al momento de ingreso de la paciente en trabajo de parto a través de una PCR en tiempo real. Su especificidad y sensibilidad son altos y el resultado demora aproximadamente 4 horas. En un estudio realizado en nuestro hospital, la concordancia entre el cultivo y la PCR fue del 89,8%. El 8,8% de las pacientes con cultivo negativo a las 36 semanas, tuvo PCR positiva al parto y en el 56% de las mujeres que recibió profilaxis, la PCR fue negativa. La sensibilidad es casi del 100% y la especificidad del 89%. El problema es el costo, que supera ampliamente al del cultivo corriente.

El tratamiento intraparto de elección es con penicilina (5 mill U seguido de 2,5 mill U c/4 h hasta el parto), como alternativa ampicilina (2 g seguido de 1 g c/4 h hasta el parto) intravenosa. Esta terapia requiere iniciarse al menos 4 horas antes del parto para ser efectiva. En casos de alergia a la penicilina se recomienda la clindamicina, aunque se desconoce su eficacia en traspasar la barrera placentaria; por lo tanto, si la alergia es conocida y severa, se debería emplear vancomicina.

Los RN asintomáticos cuyas madres reciben profilaxis deben observarse por al menos 48 h: algunos han recomendado que reciban 1 dosis de penicilina (50.000 U en RN mayor a 2.000 g y 25.000 U en menores a ese peso), otros efectuar una evaluación limitada con hemograma. En nuestro centro empleamos con frecuencia 1 dosis de penicilina cuando no hubo profilaxis o fue incompleta. En los RN con SGB desconocido se debe al menos observar durante 48 horas. Todos los casos sintomáticos se tratan como sepsis. La Figura 24-1 muestra las recomendaciones actuales del CDC a este respecto.

Existe conciencia de las eventuales repercusiones de estas estrategias de profilaxis, que en la práctica significan un alto empleo de antibióticos. Hay que estar alerta al incremento de la resistencia a la penicilina en SGB, situación muy rara actualmente tratándose principalmente de resistencia intermedia o tolerancia a estos antibióticos, o en otros agentes, o la emergencia de otros patógenos en la sepsis precoz. La

Figura 24-1. Algoritmo CDD para manejo del RN.



Evaluación completa incluye: hemocultivo, hemograma, punción lumbar (si cumple criterios) y radiografía de tórax si tiene SDR.
Evaluación limitada incluye: hemocultivo y hemograma.
Cuando existe el antecedente de corioamnionitis materna se debe consultar al obstetra cuáles fueron los síntomas y signos que hicieron sospechar el diagnóstico.

experiencia mundial y, en nuestro centro, es que la incidencia global de sepsis precoz se ha mantenido baja en comparación con la era preprofilaxis intraparto.

Actualmente está en proceso la elaboración de una vacuna efectiva, lo que parece promisorio.

Escherichia coli. Es un bacilo gramnegativo presente con gran frecuencia en el canal del parto que se coloniza en la mayoría de los RN. En décadas pasadas fue el principal agente causal de septicemia y meningitis neonatal. En las infecciones urinarias, es el más común. La mayoría de los colibacilos productores de meningitis posee un antígeno capsular especial, el K1, de gran virulencia y neurotropismo en el RN. Actualmente es el agente causal más frecuentemente aislado en sepsis precoz en los RN bajo 1.500 g.

Listeria monocytogenes. Es un bacilo grampositivo, relativamente pequeño, que puede confundirse con difteroides y ser difícil de aislar. Se transmite a través de alimentos de origen animal contaminados y coloniza el intestino y vagina. En el RN se describen dos cuadros clínicos. Uno precoz, primeros 2 a 3 días de vida, de alta virulencia y letalidad. En este se pueden encontrar lesiones diseminadas en distintos órganos. A veces se aprecian granulomas en la piel, faringe o bien conjuntiva ocular (listeriomas). Los casos precoces se asocian con frecuencia a fiebre materna con un cuadro clínico tipo gripal, parto prematuro y líquido amniótico teñido de meconio. El tipo clínico tardío se asocia más frecuentemente a meningitis y la mayoría sobrevive.

Staphylococcus aureus. Su aislamiento en cultivo de secreciones, heridas o sangre de un RN, tiene generalmente un significado patológico. Puede acompañarse de procesos supurativos como piodermitis, onfalitis, neumonías, osteoartritis y osteomielitis. La fuente de infección más frecuente es el personal médico y paramédico que atiende al RN. Puede causar sepsis fulminante en el 4% de los casos.

Staphylococcus epidermidis (coagulasa negativo, SCN), habitualmente resistente a la cloxacilina, es la causa más frecuente de infecciones nosocomiales. El SCN produce un cuadro generalmente larvado, poco sintomático, y con bajo riesgo de mortalidad. Se asocia a sepsis fulminante en el 1% de los casos. Esto permite seleccionar los casos en los cuales el tratamiento

de primera línea sea vancomicina a aquellos pacientes graves o en los que se ha aislado el SCN resistente a cloxacilina.

Pseudomona aeruginosa. Gramnegativo que en el RN de muy bajo peso tiene una alta letalidad (50%) y suele desarrollarse en reservorios que contienen agua: estanques, respiradores, etcétera. Junto a otros bacilos gramnegativos, pueden llegar a ser la principal causa de sepsis tardía, sobre todo en países en desarrollo.

Otros agentes. *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus* grupo A puede causar infecciones de piel, celulitis y onfalitis, aunque es menos frecuente. Aunque *Neisseria meningitidis, H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* no son causa frecuente de infecciones en el RN, últimamente han aparecido en algunos reportes como agentes productores de sepsis y meningitis neonatal.

SEPSIS PRECOZ

La incidencia en los EE.UU. es de 0,77 a 1 por 1.000 RNV, pero puede afectar hasta 2,5 por 1.000 RNV de los prematuros. La mortalidad es aproximadamente el 10% de los casos. Generalmente es de origen connatal. Durante el parto la infección puede adquirirse por vía ascendente, con membranas ovulares intactas (parto prolongado o con exceso de maniobras obstétricas) o con rotura prematura de membranas (RPM), en cuyo caso es mayor el riesgo pasadas las 18 horas. También puede adquirirse al pasar el feto por el canal del parto, por exposición a la flora materna vaginal y/o rectal. Las infecciones que se transmiten por vía transplacentaria son generalmente virales o parasitarias. Sin embargo, infecciones bacterianas como listeriosis, tuberculosis, fiebre tifoidea pueden ser transmitidas *in utero*. También se han descrito infecciones secundarias a procedimientos invasivos como la amniocentesis (AMCT).

El Estreptococo grupo B (SGB) y la *E. coli*, dan cuenta del 70% de las infecciones, siendo SGB el agente causal más frecuente en todos los RN; sin embargo, en los menores de 1.500 g, E. coli ocupa el primer lugar. Además de los agentes bacterianos de la Tabla 24- 3, pueden adquirirse por vía vaginal *Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis*, algunos virus y hongos.

SEPSIS TARDÍA

Es generalmente originada por transmisión nosocomial. El RN puede ser contaminado por el personal que lo atiende, por otro RN, a través de las mamaderas, por microorganismos del entorno ambiental o bien por su madre.

Sin embargo, algunas infecciones en este período pueden ser de origen connatal o trasmitidas horizontalmente por la madre.

La incidencia varía en distintos centros, afectando hasta 16 x 1.000 RNV y aproximadamente el 20% de los < 1.500 g.

La bacteriología es muy variada y suele variar en el tiempo en una misma unidad neonatal, de ahí la necesidad de mantener una vigilancia epidemiológica. En nuestra unidad y al igual que en la mayoría de los centros del mundo, el Staphylococcus epidermidis es el agente causal más frecuente, alcanzando el 40% a 50% de los casos y se ve especialmente en pacientes prematuros de muy bajo peso con catéteres intravasculares.

En países en desarrollo generalmente se encuentra un mayor porcentaje de organismos gramnegativos en relación con los desarrollados. Los hongos ocupan el tercer lugar, dando cuenta aproximadamente del 10% de los casos. En algunas unidades en que se ha fomentado el uso racional de antibióticos y otras estrategias, las infecciones por *Candida* han disminuido considerablemente.

La incidencia de anaerobios no está bien establecida. En países subdesarrollados el tétanos neonatal es una amenaza vigente, por contaminación del cordón umbilical. A través de contagio materno puede adquirirse tuberculosis, salmonelosis, infecciones estreptocócicas, estafilocócicas y virales.

Laboratorio. El hemocultivo positivo es el examen considerado el *gold standard* del diagnóstico de sepsis En la sospecha de sepsis precoz, basta tomar un hemocultivo de 1 a 2 mL, pues tiene buena sensibilidad.

Se desconoce la sensibilidad de los hemocultivos en neonatología. En adultos, el porcentaje de positividad se relaciona con la severidad del cuadro séptico y puede ser del 16,5% en los casos de sepsis sin compromiso hemodinámico hasta un 69,1% en los casos de *shock* séptico. En nuestra unidad, de los casos de sepsis, con compromiso clínico y de laboratorio, tratados por al menos 7 días con tratamiento antibiótico, el porcentaje de hemocultivos positivos puede alcanzar el 40%. Sin embargo, de todos los hemocultivos solicitados, por sospecha de infección, la positividad alcanza al 9%. Este bajo porcentaje puede explicarse en parte por tratamientos antibióticos administrados a la madre y a lo inespecíficos que pueden ser los signos iniciales de sepsis en un RN, lo cual determina que en la práctica se plantea como diagnóstico posible con gran frecuencia en la edad neonatal. Se ha estudiado el tiempo de positividad de los hemocultivos, con técnicas automatizadas. Para *S. aureus*, Enterococo, SGB, *L. monocytogenes*, BGN el 97% de los cultivos es positivo a las 24 h y el 99% a las 36 h. Para *S. coagulasa* negativo el 95% es positivos a las 48 h.

En la sospecha de sepsis tardía, actualmente se recomienda realizar 2 hemocultivos. El primero por punción y el segundo a través de acceso central si el paciente lo tiene. Esto con el fin de determinar si corresponde a una IAAS, a una bacteremia o es contaminación durante la punción.

Existen criterios establecidos para el diagnóstico de infección del tracto sanguíneo asociada a catéteres centrales (Tabla 24-4).

Cuando se sospecha infección connatal se han recomendado exámenes como la histología de placenta, de cordón umbilical y cultivo del líquido amniótico.

El hemograma es el examen complementario más utilizado en sepsis neonatal. Leucocitos < 5.000, neutrófilos < 1.000 se han relacionado con infección. Pero lo que más empleamos

Tabla 24-4. Diagnóstico de ITS/CVC

Infección	Definición
Colonización de CVC	Crecimiento significativo de 1 o más microorganismos en cultivos cuantitativos o semicuantitativos de catéter, conector o segmento subcutáneo.
Infección tracto sanguíneo asociado a CVC (ITS/CVC)	Bactermia o fungemia con > 1 hemocultivos positivos, en paciente sintomático, con un dispositivo central y sin otra causa de esta. Los criterios diagnósticos son: Cultivo (+) punta catéter (≥ 15 ufc semicuantitativo o ≥ 100 ufc cuantitativo) con identificación del mismo microorganismo en la sangre Hemocultivos cuantitativos simultáneos a través del catéter y por punción con una razón ≥ 4:1 (catéter: periférico). Tiempo diferencial ≥ 2 horas entre el hemocultivo por catéter y el hemocultivo periférico.

Tabla 24-5. Valores normales de LCR en RNT

Edad	N	GB X ± DS	Rango	PMN X ± DS	Proteínas (mg/dL)	Glucosa (mg/dL)
0-7	17	15,3 ± 30,3	1-130	4,4 ± 15,2	80,8 ± 30,8	45,9 ± 7,5
8-14	33	5,4 ± 4,4	1-18	0,1 ± 0,3	69 ± 22,6	54,3 ± 17
15-21	25	7,7 ± 12,1	0-62	0,2 ± 0,5	59,8 ± 23,4	46,8 ± 8,8
22-30	33	4,8 ± 3,4	0-18	0,1 ± 0,2	54,1 ± 16,2	54,1 ± 16,2
Prematuros		9	0-29	0-66	115	65

en la práctica es la relación entre neutrófilos inmaduros/totales. Si es mayor de 0,2 sugiere infección. Sin embargo, el valor predictivo positivo es bajo, especialmente en el estudio de sepsis precoz. Además, distintos estudios dan cifras de sensibilidad muy variable, sobre el 90% a menos del 60%; su mayor valor sería el predictivo negativo. Algunos estudios concluyen que no es muy útil solicitar un hemograma antes de las 12 a 24 horas de edad. Además debe precisarse que en el RN la neutropenia (las definiciones varían entre < 1.000 a 1.800) es frecuente, puede presentarse hasta en el 8% de los hospitalizados en una UCI neonatal. Además de sepsis se puede asociar a hipertensión materna, transfusión feto-fetal, enfermedad hemolítica Rh, aloinmunización, etcétera.

La trombocitopenia también se puede asociar a la sepsis neonatal, por lo cual se suele solicitar junto con el hemograma.

La medición de la velocidad de sedimentación es de poca utilidad en el RN y no la empleamos.

La proteína C reactiva (PCR) podría ser útil en el diagnóstico de infecciones en el RN en combinación con otros exámenes o elementos clínicos, ya que se han encontrado cifras variables de sensibilidad y especificidad (aunque en general sobre el 80%); su mayor utilidad es en la evaluación de la evolución del RN infectado y estudios demuestran que con 2 PCR menor a 1 mg/dL separadas por 12 a 24 tienen un valor predictivo negativo del 99%.

El cultivo y Gram de aspirado endotraqueal en niños intubados puede ser útil para identificar patógenos potenciales, en particular si el hemocultivo resulta negativo y existe un cuadro de neumonía clínica.

La detección de antígenos en orina para SGB y *E. coli* K1 se considera como exámenes que pueden ser de alguna ayuda complementaria. Para SGB la sensibilidad es entre el 67% y el 90%.

Citoquímico y cultivo de LCR deben ser considerados siempre en la sepsis tardía, conociendo los valores que se han comunicado para el RN (Tabla 24-5). Para el estudio de sepsis precoz se recomienda realizar siempre frente a clínica o laboratorio sugerente y en casos de hemocultivo positivo sino se realizó anteriormente.

En relación con el citoquímico y cultivo de orina, estos deben tomarse siempre en sospecha de sepsis tardía, no así en sepsis precoz. La técnica recomendada es por punción vesical o cateterismo vesical, pero no se recomienda por recolector dado la alta probabilidad de contaminación.

La utilidad de la medición de distintas citocinas y otros productos de la inflamación como interleucinas, procalcitonina, es limitada, por lo cual no se emplean en la práctica clínica. Sí puede ayudar repetir exámenes como hemograma y PCR en 12 a 24 h, ya que a veces exámenes normales iniciales se alteran. Actualmente está disponible PCR (reacción de polimerasa en cadena) en tiempo real para la detección rápida de la madre colonizada con SGB durante el trabajo de parto. En un estudio realizado en nuestro centro, la sensibilidad y especificidad de este examen son altos, permitiendo detectar

un porcentaje de pacientes que siendo negativas a las 34 o 36 semanas, son positivas al momento del parto.

Con frecuencia se altera la glicemia en los RN infectados, hacia hipo o hiperglicemia, de ahí la importancia de controlarla. También se puede alterar el estado ácido-base, con una acidosis metabólica con elevación del ácido láctico.

Tratamiento

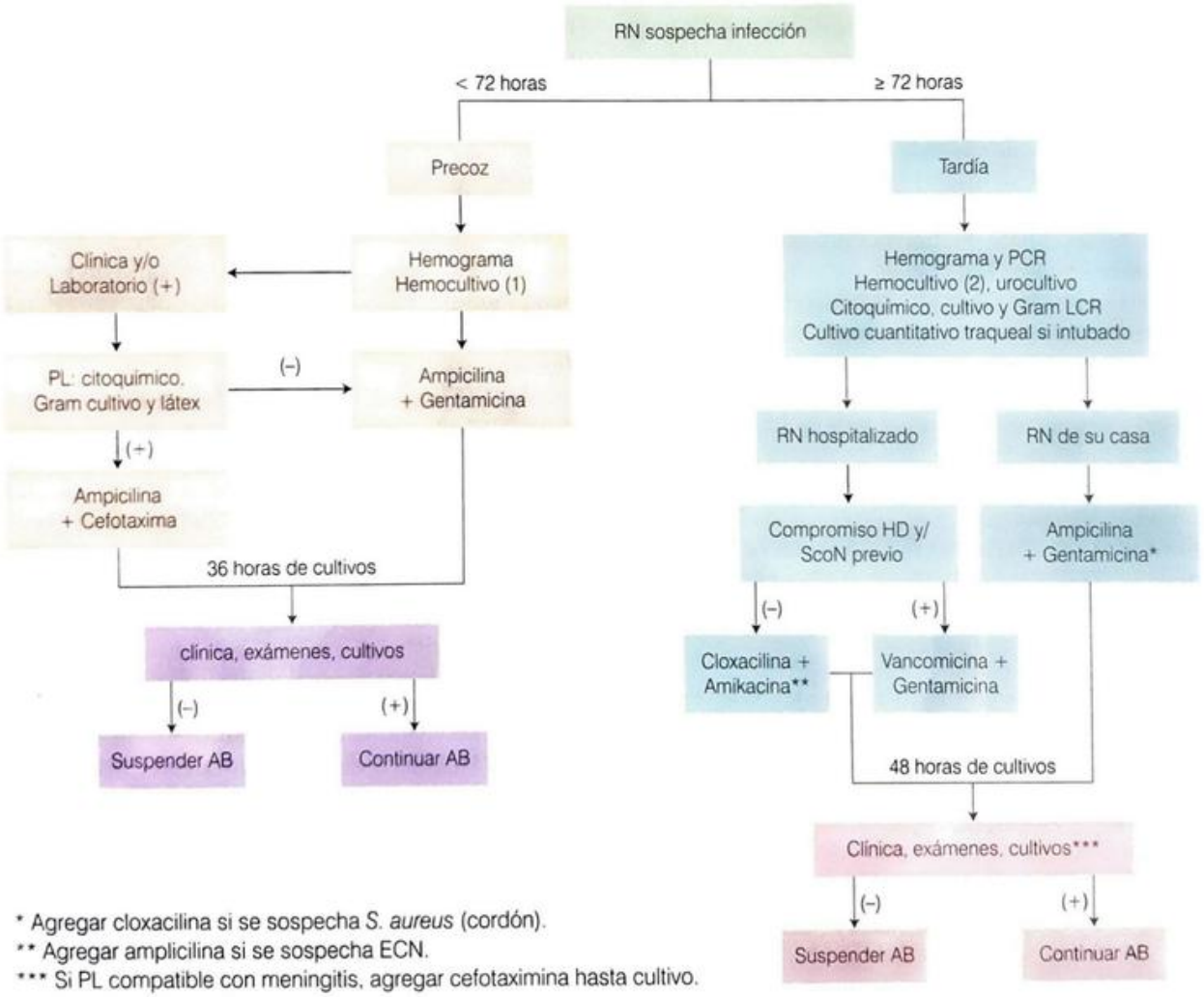
Antibióticos. En la sospecha de infección precoz se deben cubrir los agentes Gram (+) como SGB y *Listeria*, y los bacilos Gram (–), en estos casos de origen extrahospitalario, habitualmente sensibles a la gentamicina. Dado que las posibilidades etiológicas son múltiples, se emplea una combinación de a lo menos dos antibióticos. Empleamos ampicilina y un aminoglicósido como gentamicina, esquema que además tiene un efecto sinérgico, o ampicilina y cefotaxima solamente si se confirma compromiso meníngeo.

En la sepsis tardía la bacteriología y sensibilidad son muy variables. Puede existir gran diferencia en las experiencias de distintos servicios. Lo más aconsejable es emplear un antibiótico eficaz para *Staphylococcus* más otro para bacilos Gram (–), que suelen ser resistentes a la gentamicina. Para el primero la cloxacilina, y si se confirma una cepa multirresistente, la vancomicina. Para los Gram (–) la amikacina. Si se aísla *Pseudomona* se debe asociar otro antibiótico como la piperacilina/tazobactam o carbapenémicos según la sensibilidad. Es importante diferenciar los casos de septicemia tardía que vienen de la casa y que se hospitalizan generalmente fuera de la Unidad Neonatal en los Servicios de Pediatría; en estos habitualmente se emplea ampicilina y un aminoglicósido. Si se sospecha infección por *S. aureus* (por ejemplo, por compromiso umbilical) se debe agregar cloxacilina.

Estos esquemas de inicio de terapia antibiótica deben modificarse de acuerdo a la respuesta clínica y los resultados de los cultivos y sensibilidad. La vía de administración debe ser la intravenosa. En algunos antibióticos, especialmente los aminoglicósidos, la dosis debe considerar la edad gestacional del RN y es aconsejable medir niveles plasmáticos (Capítulo 80: *Valores normales en Neonatología*).

El esquema de tratamiento y evaluación de la sepsis bacteriana neonatal en nuestro centro se presenta en la Figura 24-2.

Figura 24-2. Enfrentamiento en sepsis precoz y sepsis tardía.



* Agregar cloxacilina si se sospecha *S. aureus* (cordón).
** Agregar amplicilina si se sospecha ECN.
*** Si PL compatible con meningitis, agregar cefotaximina hasta cultivo.

Medidas de soporte general y apoyo. Con frecuencia el RN con sepsis va a requerir de variadas medidas generales de acuerdo a su evolución y posibles complicaciones. Debe ser hospitalizado en una UCI neonatal y monitorizarse en forma continua con monitor cardiorrespiratorio, de presión arterial y saturación de O_2. Según la gravedad del paciente, puede ser necesario el apoyo ventilatorio (invasivo o no invasivo), drogas vasoactivas, óxido nítrico e incluso ECMO.

Con base en la información actual, no se recomienda el uso de inmunglobulina iv en casos de sepsis grave.

MENINGITIS PURULENTA

La meningitis purulenta tiene una incidencia descrita en la literatura de aproximadamente 1 cada 2.500 nacidos vivos. El dato "histórico" indica que se presenta en el 25% al 30% de los casos de septicemia neonatal, pero ha disminuido en la actualidad a cifras de alrededor del 5% al 10%. En nuestra unidad es de rara ocurrencia. La prematuridad aumenta el riesgo de presentarla.

Cuadro clínico. La meningitis neonatal se presenta muchas veces con una sintomatología poco específica, como irritabilidad, crisis de apnea o cianosis o fiebre de origen no precisado. Posteriormente hay compromiso del sensorio. Puede haber hipertensión de la fontanela. Generalmente no se encuentra rigidez de nuca, ni signos de Kernig o Brudzinski. El diagnóstico precoz depende del grado de sospecha clínica.

Diagnóstico. Se hace mediante el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar (Capítulo 77: *Procedimientos frecuentes en el recién nacido*).

El LCR del neonato normal muestra un aumento relativo de células (hasta 25) que en la primera semana puede incluir cierta cantidad de polimorfonucleares. Además, el contenido de proteínas en el niño de término puede llegar a 100 mg/100 mL y hasta 200 mg en el pretérmino, e incluso a valores de 300 mg en menores de 1.500 g. La glucosa muestra cifras correspondientes al 60% y al 80% del valor de la glicemia. En la meningitis se encuentra un aumento de células y polimorfonucleares con proteína habitualmente muy aumentada y baja glucosa (hay que obtener glicemia simultánea). La confirmación del diagnóstico y el agente causal lo determinan el examen de Gram, la detección de antígenos y el cultivo del LCR.

Se sugiere repetir la PL si la evolución no es favorable de las 48 a 72 h.

Siempre debiera controlarse un estudio de imágenes antes de suspender antibióticos, idealmente una resonancia. Esta permite descartar la presencia de abscesos o colecciones cerebrales, como también de infartos cerebrales.

Tratamiento. El esquema antibiótico a emplear debe cubrir los Gram (+) SGB y *Listeria* y también los Gram (–). Habitualmente se usa ampicilina más un aminoglicósido para cubrir Gram (+) o ampicilina y cefotaxima para Gram (-). Las dosis son similares a las de septicemia empleando la dosificación máxima recomendada. La terapia empírica en un RN con sospecha o confirmación de meningitis sin identificación microbiológicas es ampicilina + cefotaxima.

Pronóstico. La mortalidad es del orden del 15% al 30% y depende de la etiología específica, de la precocidad del tratamiento y la EG. Las infecciones por bacilos Gram (–) y la prematuridad confieren un peor pronóstico. Aproximadamente un tercio de los sobrevivientes queda con secuelas neurológicas.

INFECCIONES CUTÁNEAS

Las lesiones cutáneas de origen infeccioso pueden representar una infección primaria de la piel (impétigo, onfalitis, celulitis, mastitis, epidermólisis bulosa, etc.) o una manifestación de una infección sistémica: exantema en infección por *Listeria*, lesiones cutáneas necróticas en infección por *Pseudomona*, lesiones maculoeritematosas en sífilis congénita, etcétera (Capítulo 71: *Dermatosis neonatales*).

El impétigo puede comprometer cualquier área de la piel pero se observa con mayor frecuencia en la región del pañal. Las lesiones consisten en pequeñas pústulas de 2 a 4 mm que se rompen fácilmente. Ocasionalmente se observan lesiones de tipo buloso. Los agentes causales más frecuentes son el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* (grupo A o B). Estas lesiones pueden ser el punto de partida de infecciones más graves en otras localizaciones. La terapia inicial es con cloxacilina previo examen directo con Gram y cultivo. En el diagnóstico diferencial está la forma vesiculosa del eritema tóxico, en cuyo caso al examen las vesículas contienen una gran cantidad de eosinófilos y no se observan bacterias. Sin embargo, en un estudio reciente el eritema tóxico se relacionó con una reacción inflamatoria a la penetración en la piel de flora microbiana comensal, pero que no requiere de tratamiento antibiótico.

La onfalitis consiste en una celulitis que rodea el anillo umbilical y se extiende a la piel de la pared abdominal. El agente causal más frecuente es *Staphylococcus aureus* y con menor frecuencia *Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli*. En estos casos se puede producir una tromboflebitis o tromboarteritis que puede llevar a una peritonitis o diseminación séptica. Además del tratamiento local con clorhexidina o bien muporicina, el esquema antibiótico de inicio es con cloxacilina más gentamicina, a la espera de cultivo.

La mastitis afecta a RNT después de la segunda semana de vida. Clínicamente se manifiesta por aumento de volumen unilateral eritematoso, con aumento de calor local en la zona mamaria. La infección puede ser localizada, pero puede progresar rápidamente y comprometer el tejido subcutáneo y abscedarse, asociándose a gran toxicidad y signos sistémicos de infección. El agente etiológico es el *Staphylococcus aureus* y en forma excepcional Gram (–). El tratamiento de elección es cloxacilina y en los casos graves se agrega cefotaxima hasta obtener resultado de cultivos.

CONJUNTIVITIS

Es probablemente la infección más común en el primer mes de vida. La irritación conjuntival en las primeras 48 horas es habitualmente secundaria a una irritación química por agentes empleados en la profilaxis de conjuntivitis, en la atención inmediata del RN (Capítulo 4: *El recién nacido normal. Atención inmediata, cuidado de transición y puerperio*). Durante los primeros días de vida, los microorganismos responsables de conjuntivitis son *Staphylococcus aureus*, SGB, *Haemophilus* sp., *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomona* y *Neisseria gonorrhoeae*. La por *Chlamydia trachomatis* suele presentarse después de los primeros 5 días de vida.

Las conjuntivitis por *Staphylococcus* o por bacterias Gram (–) suelen responder rápidamente a tratamiento local con pomadas o soluciones de antibióticos. Una excepción la constituye la por *Pseudomona*, en que se puede producir rápidamente una extensa necrosis y endoftalmitis, por lo cual debe tratarse siempre por vía parenteral. Si se comprueba una *Neisseria gonorrhoeae* se administra cefalosporina de 3ra generación iv y si es sensible cambiar a penicilina 100.000 U/kg/ día por 7 días dividida c/12 h. En las conjuntivitis severas por *Staphylococcus* también se recomienda el tratamiento sistémico.

INFECCIÓN URINARIA

La incidencia en RN se estima entre el 0,1% al 1% de los RN, siendo más frecuente en el pretérmino, predominando el sexo masculino. El agente causal más común es la *Escherichia coli*. Otras bacterias frecuentes son *Klebsiella*, Enterococo *Proteus*, *Pseudomona* y *Staphylococcus* coagulasa negativo.

Generalmente la sintomatología es leve o indefinida y atípica. El niño aumenta poco de peso, aparece pálido y poco activo. Puede presentar fiebre o vómitos, diarreas y distensión abdominal. Se puede asociar a ictericia y anemia hemolítica que mejoran al tratar la infección.

El tratamiento debe ser hospitalizado con antibióticos parenterales por 7 días, modificándose según cultivo (idealmente obtenido por punción vesical). Se debe controlar un urocultivo a las 48 h para certificar su esterilidad y antes de realizar cualquier estudio invasivo de la vía urinaria.

Estos RN deben estudiarse para descartar malformaciones de las vías urinarias con uretrocistografía y ecografía renal. La indicación de profilaxis de ITU es hoy en día discutible y se reserva para los casos en que el estudio demuestra alguna anomalía da la vía urinaria.

OSTEOARTRITIS

El aspecto anatómico de las articulaciones del RN es importante para comprender estas infecciones. Durante los primeros meses de vida los capilares penetran la placa epifisaria y establecen una comunicación entre la cavidad articular y la metáfisis ósea. Por eso, en las lesiones de las articulaciones de la cadera y del hombro generalmente se observa infección concomitante del hueso y la articulación. Esto es constante y particularmente grave en la cadera, por lo cual debe practicarse drenaje quirúrgico precozmente. Generalmente la infección se produce por vía hematógena. La práctica de realizar punciones repetidas del talón para extraer sangre capilar produce a veces osteomielitis del calcáneo, y la punción de la vena femoral puede complicarse con una osteomielitis de la cadera. El agente causal más frecuente es el *Staphylococcus aureus* seguido de SGB, SGA y ocasionalmente *Staphylococcus epidermidis*, así como bacterias de flora intestinal.

La sintomatología inicial es leve y puede pasar inadvertida. No es raro que el diagnóstico se realice tardíamente. La disminución de la movilidad de las extremidades, dolor a la presión o inflamación local son generalmente los síntomas que llevan al diagnóstico. Por esta razón debe explorarse la movilidad de los miembros. El reflejo de Moro ayuda a valorar si existe una limitación de la movilidad de los miembros superiores. La presencia de una paresia antiálgica es un hallazgo de gran valor orientador. El hemograma suele mostrar leucocitosis con desviación a izquierda y la PCR generalmente está elevada. La radiografía simple es el método diagnóstico de mayor utilidad. A diferencia de otras edades en que suele demorar 2 a 3 semanas en alterarse, en el RN en 7 a 10 días muestra cambios definitivos. La experiencia de la utilidad de la TC y de la resonancia es limitada. La ecografía puede ser útil en el diagnóstico de colecciones de líquido en las articulaciones. La cintigrafía ósea con tecnecio tiene bajo valor predictivo negativo en neonatos. El o los estudios de imágenes deben ser de todo el esqueleto para detectar la presencia de otros posibles focos de osteoartritis. El hemocultivo frecuentemente revela el agente causal, pero debe complementarse con una punción del líquido articular para Gram y cultivo. El tratamiento quirúrgico es mandatorio, con aseo y drenaje, y además puede confirmar el diagnóstico. El tratamiento antibiótico inicial es con cloxacilina más gentamicina. Si se aísla un *Streptococcus* se indica penicilina. En casos de multirresistencia se administra vancomicina. Este tratamiento debe mantenerse por un mínimo de 4 a 6 semanas con al menos 2 semanas por vía parenteral. El control periódico con PCR junto con exámenes de imágenes son útiles para el seguimiento y determinación de la duración del tratamiento. El empleo de inmovilización y tracción es parte importante del cuidado del enfermo.

NEUMONÍA Y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Ver Capítulo 31: *Bronconeumonía neonatal* y Capítulo 66: *Enterocolitis necrotizante*.

BIBLIOGRAFÍA

Abarzúa F, Guzmán A, Belmar C *et al.* Prevalencia de colonización por Streptococcus agalactiae (grupo B) en el tercer trimestre del embarazo. Evaluación del cultivo selectivo. Experiencia en 2192 pacientes. Rev Chil Obstet Ginecol 2002; 67(2):89-93.

Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S *et al.* Cerebrospinal fluid values in the term neonate. Pediatr Infect Dis J 1996; 15(4):298-303.

Akker-van Marle ME, Rijnders ME *et al.* Cost-effectiveness of different treatment strategies with intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent early-onset group B streptococcal disease. BJOG 2005; 112(6):820-26.

Alejandría MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD001090.

American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early onset group B streptococal infection. Pediatrics 1997; 99:489.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 279, December 2002. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Obstet Gynecol 2002; 100(6):1405-12.

Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics 1998; 102(4):E41.

Bentlin MR, de Souza Rugolo LMS. Late-onset Sepsis: Epidemiology, Evaluation, and Outcome. Neoreviews 2010; 11(8):e426-e435.

Cantey J, Milstone A. Bloodstream Infections. Clin Perinatol 2015; 42(1):1-16.

Benitz W, Gould J, Druzin M. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: Estimation of odds ratios by critical literature review. Pediatrics 1999; 103(6): e77.

Castillo C, Vera C, Wozniak A *et al.* Impacto de la detección rápida intraparto de colonización por Streptococcus agalactiae por un método molecular. Congreso Chileno de Neonatología, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal Group B Streptococcal disease. MMWR 2010.

Committee on Infections Disease. American Academy of Pediatrics. Treatment of bacterial meningitis. Pediatrics 1988; 81:904.

Concha M, Azócar M, Letelier C *et al.* Septicemia neonatal: Incidencia, letalidad y características bacteriológicas. Comparación de 2 períodos. Rev Chil Pediatr 1998; 69:148.

Craft A, Finer N. Nosocomial coagulase negative staphylococcal (CoNS) catheter-related sepsis in preterm infants: Definition, diagnosis, prophylaxis, and prevention. J Perinatol 2001; 21(3):186-92.

Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed 2015; 100(3):F257-63.

García P, Paya E, Olivares R, Cotera A. Diagnóstico de las infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales. Rev Chil Infect 2003; 20 (1):41-50.

García-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF *et al.* Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. Pediatrics 2000; 105(3 Pt 1):523-27.

Haberland CA, Benitz WE, Sanders GD *et al.* Perinatal screening for group B Streptococci: Cost-benefit analysis of rapid polymerase chain reaction. Pediatrics 2002; 110(3):471-80.

Hammoud MS, Al-Taiar A, Thalib L *et al.* Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: A five-year prospective study. J Paediatr Child Health 2012; 48(7): 604-09.

Haque K, Mohan P. Pentoxifylline for neonatal sepsis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2.

Johnson CE, Whitwell JK, Pethe K, Saxena K, Super DM. Term newborns who are at risk for sepsis: Are lumbar punctures necessary? Pediatrics 1997; 99:e10.

Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc J J, Hodinka RL, Shah SS. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. Pediatrics 2010; 125(2):257-64.

Klein JO, Feigin RD, McCracken G. Diagnosis and management of meningitis. Pediatrics 1986; 78:959.

Mermel LA, Allon M, Bouza E *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter? Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 9:1-45.

Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD003956. DOI: 10.1002/14651858.CD003956.

Puopolo, KM, Madoff I, Eichenwald E. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. Obstet Gynecol Surv 2005; 60(10):637-39.

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA 1995; 273(2):117-23.

Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 7ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 2011.

Sarkar S, Bhagat I, Decristofaro JD *et al.* A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. J Perinatol 2006; 26(1):18-22.

Shang S, Chen G, Wu Y *et al.* Rapid diagnosis of bacterial sepsis with PCR amplification and microarray hybridization in 16S rRNA. Gene 2005; 58(1):143-48.

Siegel JD, Cushion NB. Prevention of early onset group B streptococcal disease: another look at single dose penicillin at birth. Obstet Gynecol 1996; 87:692.

Stoll BJ, Weisman LE. The global impact of neonatal infection. Clin Perinatol 1997; 24:1.

Stoll B, Hansen N, Fanaroff AA *et al.* Late onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD neonatal research network. Pediatrics 2002; 110:285-91.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB *et al.* Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human developement Neonatal Research Network. J Pediatr 1996; 129:72-80.

Tapia JL, Reichhard C, Saldías MI *et al.* Sepsis neonatal en la era de profilaxis antibiótica prenatal. Rev Chil Infect 2007; 24:111-16.

Tripathi M, Cotton M, Smith B. Antibiotic Use and Misuse in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol 2012; 39(1):61-68.

APNEA

J. L. Tapia I. • M. J. Robles S. • P. Toso M. • P. Brockmann V.

25

DEFINICIÓN E INCIDENCIA

Se denomina apnea del recién nacido (RN) a la ausencia de movimientos respiratorios o más precisamente a la interrupción del flujo aéreo, acompañada de bradicardia y/o cianosis. Clásicamente se definió, por recomendación de expertos de la AAP en 1985, en 20 segundos de pausa respiratoria o menos si se acompaña de cianosis, bradicardia o palidez. Con el uso de monitores más precisos, con memoria de cardiorrespirograma, se han podido identificar varios episodios asociados a apneas. Hoy se entiende como apnea el cese de flujo respiratorio > 15 a 20 segundos acompañado de bradicardia y desaturación. Existen períodos más cortos de cese del flujo respiratorio que se asocian a bradicardia y/o desaturación que han sido llamados eventos cardiorrespiratorios. Actualmente no se recomienda la utilización de la nomenclatura de "pausas".

La incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, pudiendo alcanzar hasta el 100% nacidos entre las 23 y 24 semanas. Disminuye al 54% en los de 30 a 31 semanas, al 14% en los de 32 a 33 semanas y 7% a las 34 a 35 semanas.

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

Al nacer se debe pasar de una respiración intermitente (fetal) a una continua. Se perciben movimientos respiratorios del feto desde muy temprano en la gestación, aproximadamente desde las 11 semanas. Se cree que los estímulos al nacer gatillan el establecimiento del control de la respiración, además de interrumpirse la acción de un péptido producido en la placenta que inhibe la respiración.

El control de la respiración es efectuado a nivel del sistema nervioso central, especialmente en el tronco cerebral, de manera de mantener un normal intercambio gaseoso. Motoneuronas a ese nivel se descargan durante la inspiración y espiración, regulando los músculos respiratorios, y de esa manera determinando la frecuencia respiratoria (FR) y el volumen corriente. Las motoneuronas reciben estímulos de quimiorreceptores y mecanorreceptores. Los cambios en la $PaCO_2$ y pH afectan los quimiorreceptores centrales. Los cambios en la PaO_2 afectan principalmente los quimiorreceptores periféricos ubicados en los cuerpos carotídeo y aórtico. En respuesta a estos estímulos se secretan ciertos neurotransmisores excitatorios como GABA, glutamato, taurina, pero en otras oportunidades predominarán los inhibitorios como adenosina, serotonina, dopamina y sustancia P. De la comprensión de cómo se regulan estos neurotransmisores a las distintas edades y situaciones, se entenderá bien cómo funciona la regulación de la respiración.

Las apneas se producen por una inmadurez de todos estos centros. Una inmadurez del centro del ritmo (Pre-Bötzinger) explica que la respiración sea de tipo periódica, o sea pausas respiratorias, acompañadas de disminución leve de la frecuencia cardíaca y leve desaturación. Pero es la inmadurez de los quimiorreceptores que no responden adecuadamente a estos estímulos lo que desencadenará las apneas. Por otro lado, los mecanorreceptores periféricos, también inmaduros, provocarán respuestas inhibitorias de la respiración ante ciertos estímulos.

Los RN tienen una respuesta anormal a la hipoxemia, presentando un breve aumento de su ventilación para luego deprimirse llegando en ocasiones a la apnea (respuesta bifásica). En los RN muy inmaduros puede incluso estar ausente la fase hiperventilatoria inicial.

Los mecanorreceptores responderían a cambios en el volumen corriente y de la capacidad residual funcional (CRF). Existen receptores de estiramiento en la musculatura de las vías aéreas: el reflejo de Hering-Breuer inhibe la respiración ante una mayor inflación o un mayor tiempo inspiratorio (es útil para evitar la sobredistensión); el reflejo de Head aumenta la inspiración al producirse una inflación parcial del pulmón, simulando un suspiro. La respuesta ante un aumento de la CRF es de aumentar el tiempo espiratorio, disminuyendo la FR. Otros mecanorreceptores son los yuxtamedulares J, localizados en el intersticio de la pared alveolar. Son estimulados por el edema o inflamación produciendo un aumento en la FR.

También existen receptores irritativos en las vías aéreas y su estímulo en el RN podría inhibir la respiración.

CLASIFICACIÓN

Apnea primaria o idiopática del prematuro. Es la forma más frecuente y se caracteriza por no asociarse a otra patología que la explique, excepto la prematuridad.

Apnea secundaria a otra patología. Se puede presentar en el RN prematuro y de término y en relación con patologías como: infecciones (bacterianas, virales, *Bordetella pertussis*), problemas metabólicos (hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia), alteraciones neurológicas (hemorragia intracraneana, asfixia, convulsiones, síndrome de hipoventilación central congénito o "antiguamente llamado maldición de Ondina"), cuadros de dificultad respiratoria, *ductus* arterioso persistente, hipotermia, hipertermia, anemia, uso de anestésicos, etcétera.

A su vez, la apnea del prematuro puede presentarse de distinta manera. De acuerdo a su forma de presentación, se clasifican en:

- **Apnea central.** Se produce el cese de movimientos respiratorios, sin obstrucción de la vía aérea. No se observa ni flujo nasal, ni movimientos de tórax y abdomen.
- **Apnea obstructiva.** Existen movimientos respiratorios, pero no hay flujo aéreo. La obstrucción se produce típicamente a nivel faríngeo, pero también se ha objetivado a nivel de la laringe, o en cualquier zona de la vía aérea superior.
- **Apnea mixta.** Este tipo de apnea presenta un componente central que puede estar precedido o seguido de uno obstructivo. Las apneas mixtas corresponden probablemente al tipo más frecuente (50% del total de episodios)

PATOGÉNESIS

En la apnea idiopática del prematuro se postula una inmadurez central en el control de la respiración. En el prematuro con apnea hay una respuesta ventilatoria disminuida al CO_2, lo que apoyaría esa hipótesis. Además la hipoxemia es siempre posterior a la apnea. También se ha encontrado un mayor tiempo de conducción auditiva y una respuesta pobre a la oclusión de la vía aérea en los RN prematuros con apnea. Estudios histológicos parecen revelar un menor número de sinapsis entre las neuronas del centro respiratorio en el RN prematuro. También se ha planteado la posibilidad de que exista una alteración en los neurotransmisores.

Una serie de estímulos como los cutáneos, disminución leve de la temperatura dentro de rangos normales, vestibulares y propioceptivos disminuyen la frecuencia de apneas en el prematuro. Esto ha hecho plantear la hipótesis de que habría una disminución del tráfico aferente hacia el centro respiratorio.

La incidencia de apnea es mayor durante el sueño activo (posteriormente evolucionará a sueño REM), que es el que predomina a menor edad gestacional (EG). Se presume que actuarían reflejos inhibitorios sobre las motoneuronas respiratorias y sus aferentes. La caja torácica se hace más inestable en esta fase del sueño, lo que facilita la apnea.

Cabe señalar que estudios de función pulmonar no han demostrado alteraciones específicas de la mecánica pulmonar en los RN con este problema.

La apnea obstructiva también sería de origen central, sin poder descartar la acción de estímulos locales en la vía aérea, por ejemplo, cuando existe reflujo. La hipotonía relativa de la faringe que se produce en estos eventos se ha planteado como un evento característico de la inmadurez de los prematuros. Por otra parte, existe un tono vagal aumentado que facilita el desarrollo de espasmos glóticos lo que finalmente termina en un evento obstructivo. Estímulos químicos a ese nivel pueden producir una pérdida brusca del tono muscular a nivel faríngeo lo que lleva a la obstrucción.

La apnea secundaria a otras patologías puede deberse a una alteración o depresión central o bien es mediada por la hipoxemia. En la sepsis la endotoxina produciría una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia. El síndrome de hipoventilación central se ha asociado a una mutación genética heterocigota, caracterizada por la presencia del gen PHOXB2.

DIAGNÓSTICO

Se recomienda monitorizar rutinariamente a todo RN menor de 34 semanas dado el alto riesgo de apnea. Tener presente que la apnea obstructiva no es detectada por el monitor respiratorio, y debe sospecharse en los RN que presentan crisis de bradicardia o cianosis sin etiología aparente. La apnea debe diferenciarse de la llamada respiración periódica, en que hay ausencia de movimientos respiratorios por pocos segundos, recuperándose el RN espontáneamente y sin otras manifestaciones. Debemos recalcar que la respiración periódica es fisiológica y normal en recién nacidos, especialmente en prematuros, llegando a afectar al 90% de ellos. Su resolución es espontánea, desapareciendo paulatinamente, en general, antes de los 6 meses de vida.

La apnea idiopática del prematuro se caracteriza por presentarse exclusivamente en el RN pretérmino y generalmente aparece al 2do o 3er día de edad; es raro que se presente por primera vez pasadas las 2 a 3 semanas de edad. El RN se encuentra en buenas condiciones con examen normal entre las crisis.

Si no se presentan estas características, debe sospecharse apnea secundaria. La apnea en el RN de término debe considerarse siempre secundaria. Una buena anamnesis puede orientar al origen de la apnea. En casos dudosos, recomendamos como estudio mínimo hacer hemograma, PCR, glicemia, calcemia, electrólitos y gases en sangre.

TRATAMIENTO

Apnea idiopática del prematuro:

- **Monitor cardiorrespiratorio y de SaO_2.** Esto permite detectar oportunamente nuevos episodios de apnea, los que habitualmente responden al estímulo táctil y pesquisar su frecuencia, duración y efectos sobre la

oxigenación. Por la corta duración de algunos episodios, es recomendable tener monitores con memoria para el análisis del trazado. Se ha descrito que el personal de salud no se percata de más del 30% de los episodios de apnea.

- **Mantener el cuello en posición de olfateo** y aspirar secreciones (vía aérea permeable).
- **Mantener una temperatura baja** dentro del ambiente de termoneutralidad.
- **Evitar períodos de hipoxemia.** Sin embargo, la administración de oxígeno debe ceñirse a las pautas de oxigenoterapia en el prematuro, no sobrepasando niveles de PaO_2 de 70 a 80 mmHg o SaO_2 entre 90 a 95.
- **Uso de metilxantinas:** son el tratamiento de primera línea desde hace 40 años. Su uso disminuye significativamente los episodios de apnea del prematuro y reduce la necesidad de ventilación mecánica. La aminofilina es un estimulante del sistema nervioso central con una acción marcada sobre el centro respiratorio y que se metaboliza a cafeína. Su acción no está bien comprendida aún: estaría mediada por ser un antagonista competitivo del receptor de adenosina. La adenosina es un neurorregulador inhibitorio a través de receptores A1 adenosina. Se ha encontrado que los receptores A2a excitan a interneuronas GABAérgicas, liberando la inhibición respiratoria inducida por adenosina. La aminofilina aumenta la ventilación y mejora la contractibilidad del diafragma como también tiene un efecto broncodilatador y diurético. Se ha demostrado que mejora la respuesta al CO_2, disminuye la respuesta a la hipoxia con depresión respiratoria y disminuye la respiración periódica. Como efectos colaterales puede producir aumento del consumo de oxígeno de hasta el 20% con aumentos consecuentes de la tasa metabólica cerebral, lo que ha motivado diversos estudios para verificar la seguridad de su uso en relación con el neurodesarrollo en prematuros extremos. Por otra parte, se ha discutido si el uso de xantinas pudiera deteriorar el pronóstico neurológico dado que a la adenosina se le ha atribuido un efecto protector cerebral en el cerebro inmaduro (modelos experimentales en ratas lo sugieren).

En un estudio controlado reciente el empleo de cafeína (versus placebo) se asoció con un mejor resultado respiratorio (menor displasia broncopulmonar) y neurológico a los 18 a 21 meses en RN de 500 a 1.250 g. Sin embargo, el seguimiento de 5 años de esta misma cohorte de pacientes no demostró reducir de forma significativa la sobrevida libre de secuelas neurológicas severas. La conclusión más importante de este estudio es que es conveniente tratar las apneas y la cafeína parece ser segura.

Además se ha reportado mayor frecuencia de taquicardia, taquipnea, alteraciones de la tolerancia alimentaria enteral, aumento de la diuresis, hiperglicemia, y disminución del umbral convulsivo asociados al empleo de xantinas.

En nuestro centro empleamos aminofilina, 6 mg/kg como dosis de carga, seguida de 1,5 a 3 mg/kg/dosis iv c/8 h. Si la frecuencia cardíaca es mayor de 190 por minuto o si aparecen signos de toxicidad como gastrointestinales, se disminuye la dosis en el 10%. Solicitamos niveles plasmáticos solo cuando hay sospecha de toxicidad o con persistencia de las apneas, habiendo descartado una causa secundaria. Se aconseja mantener niveles entre 7 y 12 µg/mL. Una vez estabilizado el paciente y pudiendo alimentarse por vía oral se puede indicar teofilina o cafeína. La teofilina se indica en igual dosis que aminofilina, usando preparado sin vehículo alcohólico.

Durante los últimos años, especialmente en Estados Unidos, se ha posicionado la cafeína como tratamiento de elección en la preextubación de prematuros de muy bajo peso.

Su uso precoz intravenoso se ha asociado a menor incidencia de DBP. Sin embargo, son los pacientes menos graves lo que se extuban antes.

En nuestro país, no disponemos de la presentación intravenosa por lo que utilizamos la cafeína citrato oral. La dosis recomendada es de 20 mg/kg oral o iv como dosis de carga, seguida a las 24 horas de 5 a 8 mg/kg/día en una sola dosis diaria como mantención; sin embargo, en la práctica utilizamos una dosis única de 10 mg/kg/día vía oral, aumentando hasta 20 mg/kg/día en los casos severos.

La cafeína tiene la ventaja sobre la aminofilina de presentar menos efectos laterales, con un margen mayor entre niveles plasmáticos útiles y tóxicos, además de que se administra c/24 horas. Su vida media es larga y se puede prolongar hasta 50 horas. Existen algunos estudios que han investigado la efectividad de usar dosis más altas de cafeína tanto para evitar las fallas de extubación como disminuir la frecuencia de apneas. El uso de 40 mg/kg/día dosis de carga y luego 20 mg/kg/día de mantención ha demostrado ser efectivo para ambos objetivos sin efectos adversos significativos (taquicardia el más frecuente). En nuestra unidad el empleo de 20 mg/kg/día como dosis de mantención es excepcional. Ambas, tanto cafeína como aminofilina han demostrado ser igualmente efectivas en la reducción de los episodios de apneas del prematuro y en facilitar la extubación en los mismos.

En un estudio retrospectivo reciente, el uso precoz de cafeína, primeros 2 días, en prematuros de muy bajo peso, se asoció a menor muerte por DBP. Sin embargo, pensamos que la evidencia es insuficiente como para recomendar la cafeína profilácticamente.

Respecto de cuánto tiempo tratar con xantinas no existen estudios controlados al respecto. Clásicamente se plantea su suspensión luego de las 34 semanas de edad posmenstrual. En nuestro centro esperamos además un período libre de apneas, luego de suspender la terapia, de al menos 7 días para considerar el alta hospitalaria respecto a esta morbilidad, basados en nuestra propia experiencia y en lo publicado por Lorch y cols. Se debe recordar que en los prematuros más inmaduros, la apnea puede prolongarse hasta las 40 semanas o más y los eventos cardiorrespiratorios pueden prolongarse hasta las 44 semanas de EGC o más. En la actualidad la NICHD está desarrollando un estudio sobre el uso de cafeína ambulatoria

en pacientes que persisten con apneas (recurrentes post varios intentos de suspensión). Existen pocas experiencias publicadas que no permiten establecer una recomendación sobre la efectividad y seguridad de su uso ambulatorio.

La cafeína no se ha asociado a problemas en la calidad de sueño en cohortes que han seguido a niños con apneas del prematuro en su período neonatal hasta los 12 años.

El doxapram, también estimulante respiratorio, no lo consideramos por sus posibles efectos laterales adversos (convulsiones, temblores, hipertensión, arritmias, etcétera).

- Uso de CPAP: la presión positiva continua en la vía aérea disminuye los episodios de apnea en el prematuro. Puesto que los episodios más prolongados de apnea frecuentemente incluyen un componente obstructivo, el CPAP es efectivo al evitar el cierre de la vía aérea superior. Probablemente, el CPAP también es beneficioso para las apneas al aumentar la capacidad residual funcional, lo cual puede mejorar la oxigenación. También mantiene la estabilidad de la parrilla costal disminuyendo la respiración ineficiente. Habitualmente empleamos 5 a 6 cm de agua.
- También se han usado las modalidades de CPAP ventilación nasal no invasiva o ciclado por tiempo que actúa dando suspiros entre las respiraciones normales del neonato, idealmente sincronizado con el esfuerzo respiratorio del paciente. Es una alternativa a considerar previo a la intubación del paciente, si es que este tiene un esfuerzo respiratorio apropiado. El empleo de cánula nasal de alto flujo se discute en el Capítulo 37: *Oxigenoterapia y condiciones del gas inspirado*.
- También se ha comunicado el posible efecto positivo de estímulos olfatorios.
- El administrar pequeñas concentraciones de CO_2 como estímulo respiratorio es efectivo pero menor que el empleo de teofilina, por lo cual en la práctica no se emplea.
- Los prematuros presentan anemia frecuentemente. Ocasionalmente las apneas mejoran con una transfusión, especialmente si esta es importante. Las indicaciones para transfundir se encuentran en el Capítulo 59: *Anemia del recién nacido*.
- Por último, en los casos de apnea grave que no responden a medidas anteriores se emplea la ventilación mecánica invasiva.

Apnea secundaria a otra patología

Es primordial tratar la causa originaria, aun cuando en los casos más graves pueda requerirse de ventilación mecánica o CPAP. Debe sospecharse siempre que aparecen apneas por primera vez, reaparecen luego de estabilización o aumenta el patrón habitual, tanto en número de episodios como en severidad. Se sugiere descartar infecciones, anemia, trastornos hidroelectrolíticos, *ductus* descompensado, hemorragia intracraneana, etcétera. Ante apneas severas o persistentes se sugiere descartar también enfermedades metabólicas y en casos puntuales un síndrome de hipoventilación central congénito.

Es muy frecuente la coexistencia entre reflujo gastroesofágico y apnea en los prematuros. Estudios de monitorización con pH*metría* y polisomnografía simultánea no encontraron relación temporal entre reflujo y apnea, al contrario, se evidenció que la apnea precedía al reflujo, suponiendo que la pérdida del control neurológico respiratorio va acompañada de una disminución en el tono del esfínter esofágico superior. Por lo tanto, el tratamiento farmacológico del reflujo se reserva para niños con regurgitación o vómitos, independiente de la presencia de apneas.

Apneas persistentes

La apnea del prematuro habitualmente se resuelve entre las 36 a 37 semanas de edad gestacional corregida y en los menores de 28 semanas al nacer cercanos a las 40 semanas. Los eventos cardiorrespiratorios se normalizan entre las 43 a 44 semanas. En un estudio en nuestro centro un tiempo mayor de apneas se asoció a menor EG como también a maduración en la succión y regulación de temperatura (Toso *et al*).

En el niño con apnea persistente más allá de lo esperable, algunos grupos recomiendan un estudio de forma multidisciplinaria para descartar una patología secundaria. En estos casos, se sugiere la evaluación con electroencefalograma para una mejor evaluación de su patrón eléctrico de base o presencia de convulsiones. En casos excepcionales, una resonancia magnética, estudio metabólico, entre otros.

El estudio de sueño mediante una polisomnografía se reserva solo para aquellos RN en los cuales no se ha podido establecer una causa para sus apneas y estas han persistido pese a un tratamiento adecuado. El momento del estudio es variable, pero se aconseja que un RN con apneas persistentes después de las 38 a 40 semanas, que se asocien a desaturaciones severas o bradicardias, debiera ser estudiado.

Definiciones polisomnográficas de las apneas en prematuros

En RN, especialmente en prematuros, no se pueden utilizar los criterios ni definiciones polisomnográficas utilizadas en adultos. Se recomienda definir una apnea como un evento de cese del flujo de aire nasal por > 20 segundos. En eventos de menor duración, la asociación a bradicardia o desaturación es necesaria para que el evento sea considerado como significativo. Se ha definido una desaturación < 80% SpO_2 como límite de anormalidad en RN. El índice de apnea por hora se considera anormal si está por sobre los 5 eventos/hora.

La presencia de respiración periódica puede ser considerada como normal, en general, esta no debe de asociarse a desaturaciones significativas.

MONITOR EN DOMICILIO

El monitor cardiorrespiratorio usado a largo plazo en el domicilio no ha demostrado utilidad alguna en pronóstico en esta patología. Casos puntuales en los cuales las apneas han persistido o se tenga duda de una patología secundaria pueden beneficiarse del punto de vista diagnóstico (no pronóstico)

del uso de monitor durante un período muy acotado, por ejemplo 4 a 6 semanas.

PRONÓSTICO

Es difícil separar los efectos a largo plazo de las apneas con los propios de la prematurez, sobre todo porque muchos de los más afectados por apneas serán portadores de displasia broncopulmonar, leucomalacia, hemorragia intracraneana u hospitalizaciones prolongadas. Por último, no existe evidencia para asociar la apnea del prematuro con el síndrome de muerte súbita infantil ni con las apneas o eventos de tipo ALTE de los lactantes. Estudios de seguimiento a largo plazo han asociado la prematurez, pero no la presencia de apneas del prematuro con el desarrollo de un síndrome de apneas obstructivas en edad escolar.

BIBLIOGRAFÍA

Al-Aif S, Alvaro R, Manfreda J, Kwiatkowski K *et al*. Inhalation of low (0.5%-1.5%) CO_2 as a potential treatment for apnea of prematurity. Semin Perinatol 2001; 25:100.

Bancalari E. Current management of apnea in premature infants: Is caffeine the magic bullet? Early Human Development 2014; 90:S1.

Ducrocq S, Biran-Mucignata V, Boelleb P *et al*. Apnées tardives du prématuré: facteurs de risque, traitement ambulatoire par citrate de caféine. Arch Pediatr 2006; 13: 1299–1304.

Eichenwald EC and AAP Committee on fetus and newborn. Apnea of Prematury. Pediatrics 2016; 137(1): e20153757.

Gaultier C, Amiel J, Dauger S, Trang H, Lyonnet S, Gallego J *et al*. Genetics and early disturbances of breathing control. Pediatr Res 2004; 55(5):729-33.

Gerhardt T, Bancalari E. Apnea of prematury II. Respiratory reflexes. Pediatrics 1984; 74:33-66.

Gerhardt T, McCarthy J, Bancalari E. Effect of aminophylline on respiratory center activity and metabolic rate in premature infants with idiopathic apnea. Pediatrics 1979; 63:557.

Hansen T, Corbet A. Control of breathing. En: Taeusch WH, Ballard R. Avery's diseases of the newborn. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998.

Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD000273. DOI: 10.1002/14651858.CD000273.pub2.

Janvier A, Khairy M, Kokkotis A *et al*. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. J Perinatol 2004; 24(12):763-68.

Marcus CL, Meltzer LJ, Roberts RS *et al*. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190:791-99.

Marlier L, Gaugler C, Messer J. Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns. Pediatrics 2005; 115(1):83-88.

Martin RJ. Control of breathing and neonatal apnea. Biol Neonate 2005; 87:288-95.

Martin RJ. Exploring neonatal apnoea: The journey continues. Semin Neonatol 2004; 9(3):167-244.

Rhein LM, Dobson NR *et al*. Effects of Caffeine on Intermittent Hypoxia in Infants Born Prematurely. A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2014; 168(3):250-57.

Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, Shah PS. Canadian Neonatal Network. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. JAMA Pediatr. 2015;169:33-8.

Lorch SA, Srinivasan L, Escobar GJ. Epidemiology of apnea and bradycardia resolution in premature infants. Pediatrics. 2011;128:e366-73.

Poets CF. Gastroesophageal reflux: A critical review of its role in preterm infants. Pediatrics 2004; 113(2):e128-32.

Poets CF. Interventions for apnoea of prematurity: a personal view. Acta Paediatr 2010;99:172-77.

Schmidt B, Roberts RS, Davis P *et al*. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2007; 357:1893-902.

Tey SH, Lee W, Lee P *et al*. Neurodevelopmental Outcomes in Very Low Birth Weight Infants Using Aminophylline for the Treatment of Apnea. Pediatr Neonatol 2015; http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.03.013

Vermeylen D, Franco P, Hennequin Y *et al*. Laryngeal oedema in neonatal apnoea and bradycardia syndrome (a pilot study). Early Hum Dev 2005; 81:361-67.

Vilhelmiina Parikka, Jennifer Beck, Qian Zhai *et al*. The effect of caffeine citrate on neural breathing pattern in preterm infants. Early Hum Dev 2015; 91:565-68.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL RECIÉN NACIDO

26

J.L. Tapia I. • P. Toso M. • J. Kattan S.

Los problemas respiratorios constituyen una importante causa de mortalidad y morbilidad en el recién nacido (RN). El cambio de la respiración intrauterina a través de la placenta a la respiración extrauterina pulmonar le da una característica única a estos problemas, que en gran medida se producen por una alteración de la adaptación cardiopulmonar. En los prematuros, la inmadurez de los sistemas respiratorio y cardiovascular es la causa más importante de enfermedades respiratorias. En el RN de término (RNT) los mecanismos de adaptación son principalmente alterados por la asfixia y las malformaciones congénitas. Las infecciones perinatales ocurren tanto en el RNT como en el pretérmino y son una causa frecuente de problemas respiratorios.

ENFRENTAMIENTO DEL RN CON DIFICULTAD RESPIRATORIA O CIANOSIS

Los síntomas y signos de un síndrome de dificultad respiratoria (SDR) son: taquipnea, retracción, quejido, cianosis, e incluso apnea. Estos pueden presentarse por causas pulmonares o extrapulmonares (Tablas 26-1 y 26-2).

Una buena evaluación de la cianosis es fundamental. Esta aparece clínicamente con una hemoglobina desoxigenada > 3 g/dL, siendo más evidente en situaciones de policitemia y menos en la presencia de anemia. Dentro de las causas frecuentes de cianosis extrapulmonar se deben considerar las cardiopatías congénitas cianóticas, las que se pueden agrupar en 5 letras T, y a su vez con hipoflujo o hiperflujo pulmonar (Tabla 26-3).

Una detallada anamnesis perinatal basada en la determinación de factores de riesgo y de asociaciones (Tablas 26-4 y 26-5), junto a un exhaustivo examen físico, son esenciales para afinar el diagnóstico y hacer un manejo adecuado.

Historia materna. Salud previa al embarazo y en embarazos previos, cuidado prenatal, ecografías prenatales, enfermedades familiares, enfermedades del embarazo, fármacos y drogas, razón del ingreso al hospital, tiempo de trabajo de parto, estado del feto, calidad del líquido amniótico (madurez, signos de infección, meconio), sangramiento, sufrimiento fetal, tipo de parto y edad gestacional estimada.

Tabla 26-1. Causas pulmonares de SDR

Alteraciones parénquima
Enfermedad de membrana hialina (EMH)
Déficit proteínas surfactante (SP-B)
Taquipnea transitoria
Neumonía
Síndrome aspirativo meconial
Edema o hemorragia pulmonar
Linfangectasia pulmonar
Alteraciones vía aérea
Atresia o estenosis de coanas
Membrana laríngea
Laringotraqueobronquiomalacia
Estenosis subglótica
Parálisis cuerdas bucales
Síndrome Pierre Robin
Macroglosia
Fisura palatina
Anillo vascular
Alteraciones del desarrollo
Hipoplasia pulmonar-Hernia diafragmática
Enfisema lobar congénito
Malf. adenomatoidea quística (CCAM)
Secuestro pulmonar
Agenesia/aplasia pulmonar
Displasia alveolocapilar
Linfangectasia pulmonar
Fístula traqueoesofágica
Alteraciones mecánicas
Anomalías de la caja torácica
Neumotórax
Neumomediastino
Derrame pleural
Quilotórax congénito o adquirido

Tabla 26-2. Causas extrapulmonares de SDR

Cardiacas	Metabólicas	SNC	Sanguíneas
C. cianóticas	Hipoglicemia	Drogas	Hiperviscosidad
↓ Flujo pulmonar	Hipotermia	Hemorragia	Hipovolemia
↑ Flujo pulmonar	Acidosis	Edema	Metahemoglobinemia
↓ GC	Tirotoxicosis	Infarto	Anemia
Miocarditis	Infección	Infección	
		S. hipotónico	

Tabla 26-3. Cardiopatías congénitas cianóticas con hipoflujo* o hiperflujo** pulmonar

Las 5 T's:
- Tetralogía de Fallot*
- TVA* (anomalías de válvula tricúspide, ejemplo: enfermedad de Ebstein)
- TGA** (transposición de grandes arterias)
- *Truncus arteriosus***
- TAPVR** (drenaje venoso pulmonar anómalo total)

Historia del RN. Condición al nacer, necesidad de reanimación, puntaje de Apgar, signos vitales y evaluación durante período de transición.

La mayoría de los cuadros "clásicos" se presenta precozmente en las primeras horas de vida, en especial la enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria y síndrome aspirativo meconial. La bronconeumonía, hipertensión pulmonar persistente, ruptura alveolar, cardiopatías y las malformaciones del sistema respiratorio se pueden presentar precozmente o más tardíamente. Por lo tanto, si los síntomas aparecen pasadas las 12 a 24 horas de edad se debe sospechar alguna de estas últimas.

EXAMEN FÍSICO

Estado nutricional, presencia y distribución de cianosis. Acrocianosis o cianosis distal de pies y manos es un hallazgo frecuente dentro de los primeros días de vida, pero la cianosis central es un evento patológico y sugiere la existencia de hipoxemia. Puede existir cianosis al llanto debido al cortocircuito que se produce con maniobra de Valsalva a través del *foramen* oval. La palidez puede sugerir *shock*, vasoconstricción, obstrucción al tracto de salida del corazón o anemia. Si el niño se ve pletórico sugiere policitemia; si está teñido de meconio se sospecha aspiración de este; y si hay exantema o mal olor se planteará que sea una neumonía la causa de su dificultad respiratoria. El aleteo nasal demuestra mayor esfuerzo respiratorio. El volumen del tórax es muy importante: la forma en barril sugiere aumento de volumen; la forma en campana, una disminución de este. Debe evaluarse si estos cambios son uni o bilaterales.

Tabla 26-4. Factores de riesgo asociado con enfermedades respiratorias no EMH

Diagnóstico	Factores de riesgo
Neumonía connatal	Sexo masculino, fiebre materna, corioamnionitis, trabajo de parto prematuro, trabajo de parto prolongado, colonización materna por SGB*, fístula traqueoesofágica
Síndrome aspirativo meconial	Líquido amniótico teñido de meconio, sufrimiento fetal, posmadurez, pequeños para la edad gestacional
Taquipnea transitoria	Recién nacidos de término, parto cesárea, parto rápido, depresión neonatal, ligadura tardía del cordón umbilical, sedación materna
Neumotórax	Antecedente de reanimación con ventilación manual
Hipertensión pulmonar	Síndrome aspirativo meconial, depresión neonatal, neumonía, poliglobulia, hernia diafragmática congénita, ingesta de aspirinas o antiinflamatorios, enfermedad de membrana hialina, estrés por frío
Polihidroamnios	Hernia diafragmática, fístula traqueoesofágica
Oligohidroamnios	Hipoplasia pulmonar, rotura prolongada de membranas, agenesia renal

* SGB *Streptococcus* grupo B

Tabla 26-5. Asociaciones de SDR en el RN

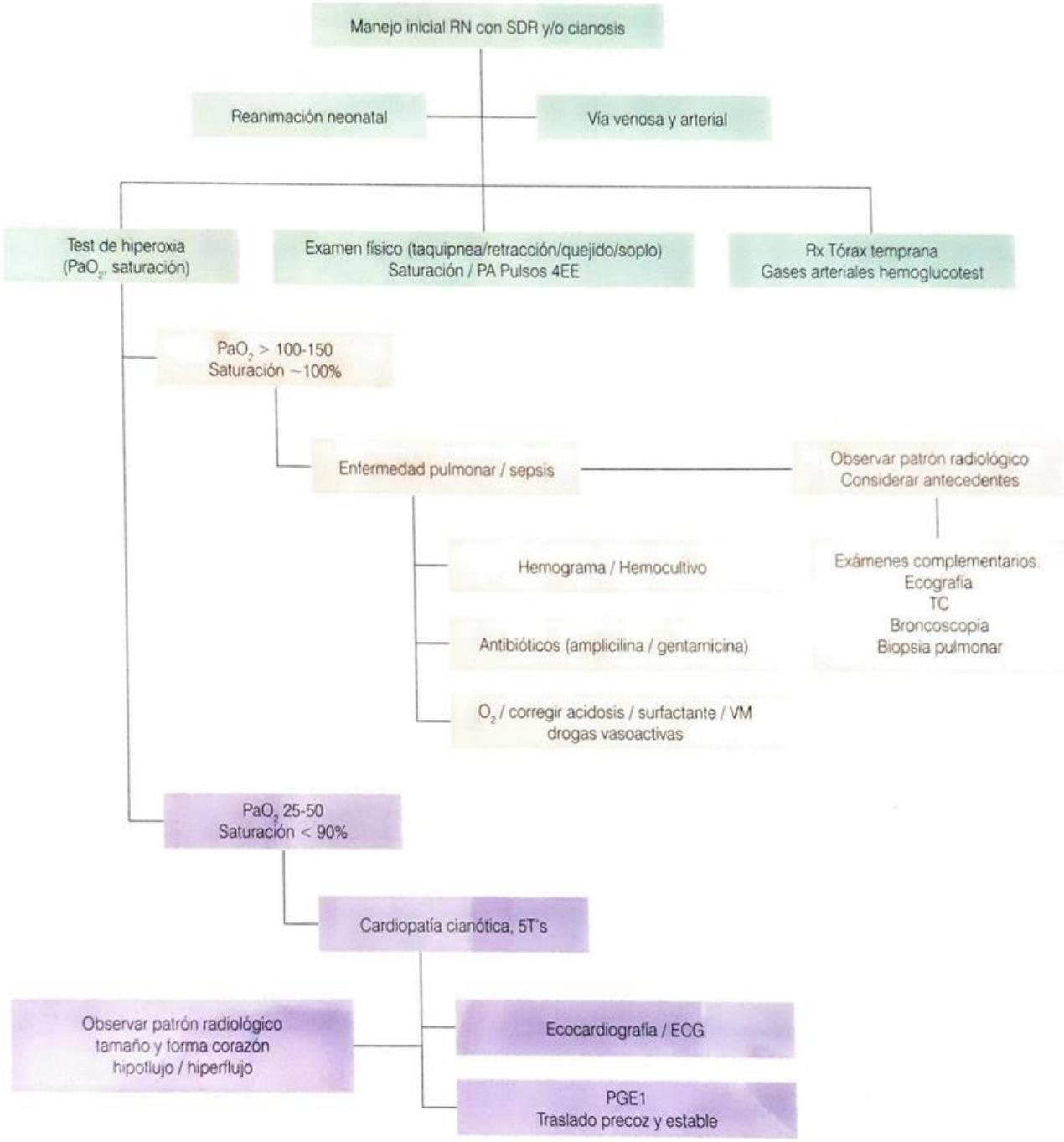
Enfermedad membrana hialina (EMH)
Prematurez
Sexo masculino
Historia EMH previa
Diabetes materna
Cesárea sin trabajo de parto
Hemorragia tercer trimestre
Segundo gemelar
Eritroblastosis fetal
Neumonía congénita (BRN)
Corioamnionitis
Fiebre materna
Parto prematuro
RPM
Antecedente SGB
Síndrome aspirativo de meconio (SAM)
LA con meconio espeso
Posmadurez
Depresión neonatal
Taquipnea transitoria neonatal (TTN)
Cesárea
Término o cercano a término
Fístula traqueoesofágica
Polihidroamnios
Hipertensión pulmonar persistente (HPP)
SAM
Depresión neonatal
Neumonía
Hernia diafragmática
Poliglobulia
EMH
Hipotermia
Hipoplasia pulmonar
Oligoamnios

El prematuro extremo (< 1.000 g) tiene una pared torácica muy complaciente. En las respiraciones normales se produce una presión intrapleural negativa, pero esta desciende aún más cuando el pulmón es patológico, causando evidente retracción intercostal y xifoidea, con gran tendencia al colapso. Este colapso acompañado de la protrusión del contenido abdominal causada por el descenso diafragmático, es responsable de la respiración en "balancín" o paradojal típica del síndrome de dificultad respiratoria severo. Taquipnea se considera sobre 60 respiraciones por minuto, siendo el signo aislado más sensible. Niños normales prematuros y de término presentarán un patrón respiratorio llamado respiración periódica, que consiste en salvas de respiraciones seguidas de cese del esfuerzo respiratorio o apneas cortas de 5 a 10 segundos. Es importante ver el choque de la punta del corazón, el que se observará desplazado en caso de hipoplasia, masas o roturas pulmonares. El abdomen escafoideo es típico en hernias diafragmáticas en que parte del contenido abdominal se desarrolla en la cavidad torácica, no

Tabla 25-6. Alteraciones radiológicas en el SDR del RN

Radiografía normal
Causas metabólicas
Injuria SNC
Enfermedad cardiovascular
HPP
Reticulogranulado
EMH
Pulmones mal ventilados
TTN
BRN
Drenaje venoso pulmonar anómalo con obstrucción
Pulmones opacos
EMH
BRN
Atelectasia
Agenesia pulmonar
Hemorragia o edema masivo (DAP*)
Quilotórax o hidrotórax bilateral
Depresión con pobre esfuerzo respiratorio
Pulmones con burbujas grandes
DBP (displasia broncopulmonar)
Neumatocele
Malformación adenomatoidea quística
Enfisema lobar congénito
Quistes broncogénicos
Hernia diafragmática
Pulmones con pequeñas burbujas
EMH
Enfisema intersticial
DBP
Opacidad leve
Hemorragia-edema pulmonar (DAP)
BRN
DBP (inicial)
TTN
Aumento marcas vasculares
TTN
SAM
Cardiopatía con insuficiencia cardíaca
Edema pulmonar
Linfangectasia pulmonar
Neumonitis viral
Aumento volumen pulmonar unilateral
Patología hemitórax aumentado
Neumotórax (ruptura alveolar)
Enfermedad pulmonar quística
Hernia diafragmática
Quilotórax
Patología hemitórax disminuido
Atelectasia
Hipoplasia-agenesia pulmonar unilateral
Aumento volumen pulmonar
TTN
SAM
Enfermedad pulmonar quística
Disminución volumen pulmonar
EMH
Hipoplasia pulmonar
Agenesia o aplasia pulmonar
Restricción pared torácica

Figura 26-1. Manejo inicial del RN con SDR y/o cianosis.



permitiendo un adecuado desarrollo de la cavidad abdominal. Un abdomen distendido puede verse en la fístula traqueoesofágica, especialmente si ha recibido presión positiva. Si el ombligo se desplaza hacia un costado durante la inspiración o signo de la "danza del vientre" sugiere una parálisis diafragmática del lado al cual se desplaza. Cuando hay hiperinsuflación pulmonar se puede palpar más fácilmente el bazo y el hígado.

Dentro de los sonidos respiratorios, el más característico es el quejido. Se produce por la oposición de las cuerdas vocales durante la espiración. El cierre de las cuerdas vocales produce presión positiva al final de la espiración, que mantiene las vías aéreas pequeñas abiertas y mejora la distribución de la ventilación.

El estridor sugiere obstrucción de vías aéreas grandes. Si la obstrucción es intratorácica el estridor será más importante en espiración, si es extratorácica será inspiratorio. El murmullo pulmonar se puede evaluar por su intensidad, duración, simetría, presencia de crépitos, *roncus* o sibilancias, aunque estas alteraciones son menos frecuentes de pesquisar en los RN.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Radiografía de tórax. Muy útil en el diagnóstico diferencial de patologías respiratorias y no respiratorias (Tabla 26-6). Debe evaluarse la proyección anteroposterior y lateral. Es indispensable para una buena evaluación de neumotórax, posición de catéteres y tubos pleurales. Debe evaluarse sistemáticamente los huesos, tejidos blandos, porción visible del abdomen, antes de concentrarse en el corazón y pulmones. Además, debe aprovecharse cada placa para reevaluar la posición de tubos y catéteres, dado que estos pueden migrar.

La tráquea se ve fácilmente aplastada debido a su gran flexibilidad, pareciendo incluso que presenta efecto de masa por compresión por otras estructuras anómalas.

Hemograma y hemocultivos. Se debe ser activo en la sospecha de infección, por la implicancia pronóstica de un tratamiento oportuno, y por la gran dificultad de un diagnóstico diferencial, en especial con enfermedad de membrana hialina. Se debe controlar hematocrito, dado que los estados poliglobúlicos pueden causar hipoxemia y las anemias agudas pueden causar dificultad para iniciar respiración espontánea durante la reanimación. En todo proceso patológico del RN debe monitorizarse la glicemia debido a la inmadurez de los sistemas de regulación asociada a un gasto energético mayor e ingesta disminuida.

Gases en sangre. Es uno de los exámenes que más aportan para estimar la fisiopatología del trastorno y también para controlar el tratamiento. Existen distintas metas dependiendo de la edad gestacional y el tipo de enfermedad.

Test de hiperoxia. Se plantea en hipoxemia cuando se sospechan cortocircuitos de derecha a izquierda extrapulmonares (cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar). Se aporta oxígeno al 100% y se controlan gases; si la patología es pulmonar aumenta significativamente la PaO_2.

Función pulmonar. Inicialmente solo se realizaba bajo condiciones de investigación, pero hoy muchos ventiladores traen sensores de flujo que permiten medirla.

Otros exámenes. Estos pueden incluir: ecografía pulmonar, TC pulmonar, fibrobroncoscopía, RM, esofagograma, angiografía, cintigrafía y biopsia pulmonar (Capítulo 36: *Malformaciones broncopulmonares y alteraciones de la vía aérea superior*).

Una aproximación inicial al RN con SDR se presenta en la Figura 26-1.

Finalmente, en todo RN con distrés respiratorio debe considerarse la posibilidad de infección y eventualmente comenzar tratamiento antibiótico en forma precoz, considerando su pronóstico, previo toma de cultivos.

BIBLIOGRAFÍA

Flidel-Rimon O, Shinwell ES. Respiratory distress in the term and near-term infant. Neoreviews 2005; 6:289-97.

Hansen TN, Cooper TR, Weisman LE. Contemporary diagnosis and management of neonatal respiratory diseases. 2da ed. Newtown, Pa: Handbooks in Health Care Co, 1998.

Pramanik A, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal Respiratory Distress. A Practical Approach to Its Diagnosis and Management. Pediatr Clin North Am 2015; 62:453-69.

Tapia JL, Toso P, Bancalari E. Enfermedades respiratorias del recién nacido. En: Sánchez I, Prado F. Enfermedades respiratorias del niño. Santiago, Chile: Ediciones Universidad Católica de Chile, 2007.

ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

J. L. Tapia I. • A. Sánchez Z.

27

La enfermedad de membrana hialina (EMH) es un cuadro de dificultad respiratoria que ocurre en pulmones no completamente desarrollados; por lo que es una enfermedad de la prematurez, que se debe a la deficiencia cuantitativa y/o cualitativa de surfactante pulmonar superpuesto con inmadurez cardiorrespiratoria. Tiene ese nombre por la descripción anatomopatológica original en que se describen membranas hialinas (fibrina y *detritus* celulares) cubriendo los alvéolos de prematuros fallecidos por esta causa (Figura 27-1). En muchos lugares, particularmente en Norteamérica, se emplea indistintamente el término RDS, que equivale a SDR, englobando cualquier distrés en el prematuro. Por lo demás, en la era postsurfactante, es difícil hacer un diagnóstico diferencial.

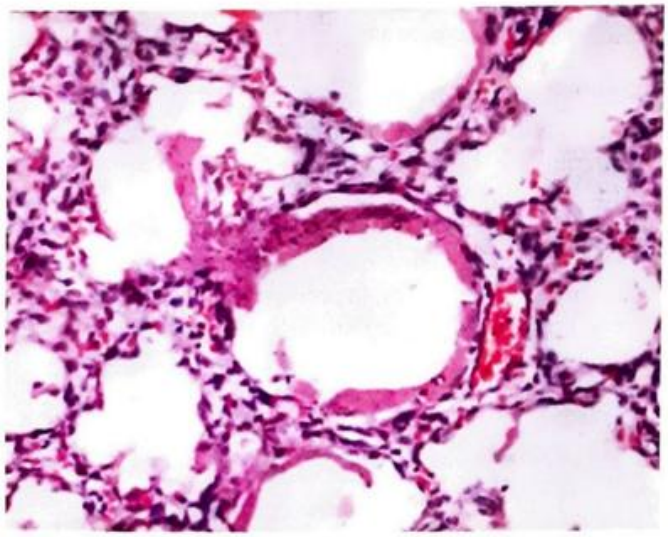
Es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los prematuros, inmediata y a largo plazo. Sigue siéndolo actualmente pese a los grandes avances en manejo perinatal para su prevención y tratamiento (uso de corticoides antenatales y surfactante entre los más importantes. Los corticoides antenatales disminuyeron su incidencia en cerca del 50% y el surfactante cambió el pronóstico de la EMH. Ambas intervenciones llevaron a que en las últimas décadas la mortalidad por EMH disminuyera de cerca del 100% hasta el 10%.

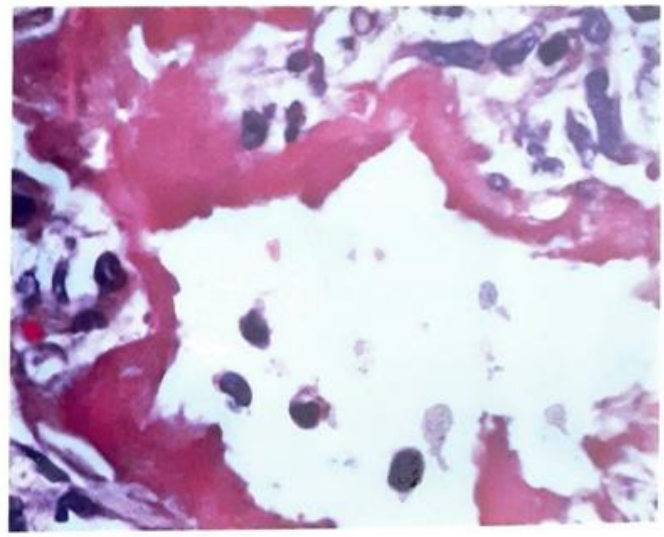
Su incidencia y severidad es inversamente proporcional a la edad gestacional (EG), a menor EG mayor incidencia de EMH, siendo del 50% al 60% en < 30 semanas y 25% en > 30 semanas. A modo de referencia en la red Neocosur según datos publicados el año 2010 la incidencia de SDR varía de 85,4% en ≤ 23 semanas a 44,1% en los ≥32 semanas. La EMH también se presenta en RN más cercanos al término o incluso de término, en RNPreT tardío (34 a 36 sem) es 13 veces mayor que en RNT de 37 a 40 semanas (5,2% versus 0,4%), y en RNT precoz (37 a 38 sem) 3 veces mayor que en RNT de 39 semanas, siendo más frecuente en caso de parto vía cesárea electiva a igual edad gestacional.

FISIOPATOLOGÍA

La ausencia o déficit de surfactante pulmonar recubriendo el alvéolo causa un aumento en la tensión superficial y colapso alveolar, lo que lleva a atelectasias múltiples que disminuyen

Figura 27-1. Histología EMH (Gentileza Dpto. Anatomía Patológica, Universidad Católica).





la capacidad residual funcional (CRF) y si no se tratan llevan a aumento del trabajo respiratorio con *shunt* intrapulmonar, alteración de la relación ventilación - perfusión e hipoxemia que pueden llevar en los casos más graves insuficiencia respiratoria con hipoxemia e hipercarbia.

Por otro lado, el déficit de surfactante y la disminución de la CRF llevan a injuria pulmonar con inflamación pulmonar y daño del epitelio respiratorio que lleva a exudación de proteínas y edema, que pueden inactivar el poco surfactante presente, mientras la acidosis e hipoxia resultantes interfieren con la producción de surfactante. La combinación de todo lo anterior lleva a insuficiencia respiratoria y esta hipoxia y acidosis pueden llevar a aumento de la resistencia vascular pulmonar con hipertensión e hipoperfusión pulmonar.

Las alteraciones funcionales características de la EMH son:

- **Disminución de la CRF**, con una alteración de la relación ventilación-perfusión.
- **Disminución de la distensibilidad pulmonar**, lo que aumenta el trabajo respiratorio, pudiendo llegar a la fatiga muscular.

El RN prematuro, en especial aquel de muy bajo peso, puede presentar además varias dificultades al inicio de su respiración:

- Pulmones con líquido.
- Sin CRF.
- Pared costal muy complaciente.
- Déficit de surfactante.
- Distensibilidad de las vías aéreas.
- Tejido muy sensible a injuria.

DIAGNÓSTICO

Signos clínicos

La EMH se caracteriza por dificultad respiratoria progresiva de aparición precoz, habitualmente desde el nacimiento o en las primeras horas de vida.

La dificultad respiratoria se presenta con taquipnea (para acortar el tiempo espiratorio y reducir la pérdida de volumen pulmonar), aleteo nasal (se produce para disminuir la resistencia de la vía aérea), retracción de la pared costal (esternal, subcostal e intercostal, debido a la disminución de la *compliance* pulmonar), quejido espiratorio habitualmente audible (que es un esfuerzo compensatorio para prevenir el colapso alveolar al final de la espiración), y cianosis. En el RNPreT extremo el único signo clínico puede ser apnea. Los pacientes con SDR pueden presentar todos los síntomas antes mencionados o ninguno. Es muy importante realizar una buena anamnesis y obtener la mayor cantidad de antecedentes perinatales posibles. Es importante tener una estimación correcta de la EG, el uso de corticoides antenatales, historia de diabetes gestacional materna, trabajo de parto, rotura de membranas, fiebre materna, portación de *Streptococcus* grupo B (SGB), terapia antibiótica materna, vía de parto, y necesidad de reanimación. El murmullo pulmonar suele auscultarse disminuido. El diámetro A-P del tórax está disminuido (volumen pulmonar disminuido). En los casos graves la distensibilidad de la caja torácica puede ser mayor a la pulmonar, lo cual genera una respiración paradojal (en la inspiración se hunde el tórax). Comúnmente hay edema y diuresis disminuida.

La evolución clásica de la enfermedad seguía un curso clínico característico antes de la introducción de la terapia con surfactante exógeno: había una agravación progresiva llegando a un máximo hacia el tercer día de vida. La mayoría de las muertes ocurría en ese período. Pasadas las 72 a 96 horas el cuadro comenzaba a mejorar paulatinamente, salvo complicaciones. La terapia con surfactante cambió la evolución (acortándola) y el pronóstico (mejorándolo) de la enfermedad.

Radiología y laboratorio

Junto con el examen físico es necesario controlar una radiografía de tórax para poder hacer el diagnóstico de EMH. La imagen radiológica característica, pero no patognomónica, muestra un aumento de la densidad pulmonar homogénea con atelectasias difusas, descrita como en vidrio esmerilado sobre la cual contrastan imágenes de broncograma aéreo (ver Capítulo 76: *Estudio por imágenes*).

En las primeras horas de vida o en RN relativamente grandes, o en aquellos conectados precozmente a CPAP o VM, más aún si han recibido surfactante, la radiografía puede no llegar a ser tan característica al mantener una aceptable expansión pulmonar.

Los gases en sangre demuestran requerimientos de oxígeno que habitualmente llegan a superar 0,30 y 0,40 en algún momento del curso de la enfermedad. Dependiendo de la severidad del caso puede verse una acidosis respiratoria (con hipercarbia e hipoxia) y/o metabólica en casos más graves.

Los criterios diagnósticos de EMH o SDR que actualmente se emplean son:

- Comienzo precoz en primeras horas de edad (tiene que haber requerimiento de oxígeno al menos entre las 6 a 24 h de edad).
- Cuadro clínico compatible.
- Radiografía compatible.

Diagnóstico diferencial

El más importante y difícil es con neumonía connatal. El cuadro clínico y radiológico puede ser idéntico. Pueden ayudar los antecedentes perinatales y la evolución más rápidamente progresiva y con mayor tendencia al compromiso cardiovascular en el caso de la neumonía. Es por ello que se debe tomar hemocultivo e iniciar terapia antibiótica empírica en RN que nace por trabajo de parto prematuro y evoluciona con distrés respiratorio hasta que se descarte causa infecciosa. En las primeras horas también puede ser difícil la diferenciación con taquipnea neonatal transitoria (Capítulo 26: *Diagnóstico diferencial de trastornos respiratorios del recién nacido*).

TRATAMIENTO

Prenatal

Considerar derivación de embarazos de riesgo a centros especializados; prevención y manejo del trabajo de parto prematuro, y aceleración de la madurez pulmonar fetal con corticoides antenatales en embarazos con alto riesgo de parto prematuro. Para disminuir la incidencia de distrés respiratorio y morbimortalidad. También es posible determinar grado de madurez pulmonar mediante amniocentesis, midiendo índice lecitina/esfingomielina. Si es mayor a 2 el riesgo de EMH es muy bajo.

La madurez pulmonar se acelera con corticoide antenatal (Capítulo 2: *Influencia de la patología prenatal en el feto y en el recién nacido*). Este induce la síntesis de surfactante y expresión de canales ENaC en el epitelio alveolar, además de tener otros efectos extrapulmonares. Aunque sus beneficios fueron publicados en 1972, esta terapia se "redescubrió" a partir de una reunión de consenso con ese objetivo realizada por el NIH en 1994, y desde entonces es ampliamente usada. Diversos estudios y metaanálisis han comprobado que los beneficios del uso prenatal de corticoides en fetos en riesgo de parto prematuro claramente sobrepasan sus riesgos potenciales. Estos beneficios incluyen no solo una reducción en el riesgo de EMH sino de mortalidad y de hemorragia intraventricular (HIV), así como de enterocolitis necrotizante, soporte respiratorio, ingreso a UCI neonatal e infección sistémica en las primeras 48 horas de vida. Por lo tanto, todos los fetos entre 24 (23 para algunos centros) y 34 semanas en riesgo de parto prematuro son candidatos a emplear terapia con corticoides antenatal. Se encuentra aún en discusión si utilizar corticoides antenatales en pretérmino tardío y cesárea electiva de RNT precoz.

El tratamiento consiste en un curso de 2 dosis de 12 mg de betametasona im administradas con un intervalo de 24 horas o 4 dosis de 6 mg de dexametasona im administradas con intervalo de 12 horas. Estudios en ratas han demostrado que existe menor madurez pulmonar y menor desarrollo neuroconductual en aquellas que recibieron dexametasona versus betametasona. Además se ha demostrado que la betametasona disminuye el riesgo de leucomalasia periventricular en RN de 24 y 31 semanas y tiene menos efectos genómicos. La betametasona también se asociaría a menor riesgo de muerte, de SDR severo y de DBP, por todo lo cual se recomienda ocupar betametasona como primera opción (Tabla 27-1).

Neonatal

- Manejo general. Se deben cumplir las recomendaciones para el manejo y evaluación del RN de muy bajo peso (Capítulo 7: *Recién nacido menor de 1.500 g al nacer: enfoque general*). Sin embargo, debe hacerse énfasis en los siguientes puntos:
  - Dieta cero oral en la etapa inicial del distrés, apoyado con fleboclisis.
  - Mantener un ambiente térmico neutral. Es muy importante ya que así se disminuye al mínimo el consumo de O_2 y requerimientos calóricos del niño.
  - Equilibrio hidroelectrolítico. Es fundamental mantener un balance hídrico estricto y de restricción que lleve a una pérdida de peso del orden del 10% respecto del peso de nacimiento durante los primeros 5 días de vida. La mejoría de la diuresis generalmente precede a la mejoría del cuadro respiratorio (no así al emplear surfactante).

Tabla 27-1. Factores de riesgo asociados a enfermedad de membrana hialina

> Riesgo EMH	< Riesgo EMH
< edad gestacional	> edad gestacional
Sexo masculino	Sexo femenino
Raza blanca	Raza afroamericana
L/E < 2,0 en PreT	L/E >2,0
Hermano previo con EMH	Preeclampsia materna
Diabetes materna (*White* A,B,C)	Diabetes materna (*White* D,F,R)
Hipotensión materna	Abuso de drogas maternas (heroína)
Cesárea sin trabajo de parto	Corticoides antenatales
Hemorragia del tercer trimestre	Desprendimiento crónico de placenta
Segundo gemelar	Rotura prolongada de membranas, corioamnionitis
Hidrops fetal	Retardo de crecimiento intrauterino
Eritroblastosis	Parto vaginal
Depresión neonatal	β- miméticos, tiroxina, estrógenos

- Deben evitarse los cambios bruscos de volemia y presión por el riesgo de hemorragia intraventricular.
- Equilibrio ácido-base. Ante una acidosis metabólica, considerar primero su etiología y eventual corrección: hipoxemia, esfuerzo o trabajo respiratorio, hipovolemia y/o anemia, infección. El bicarbonato de sodio debe emplearse solamente en aquellos casos de acidosis metabólica grave, con mucha cautela y lentamente, idealmente en 2 a 4 horas y según fórmula: (BE actual – BE que se desea) x kg x 0,3 = mEq de bicarbonato a emplear.
- Debe evitarse el cambio brusco de osmolaridad por el riesgo de hemorragia interventricular (HIV).

De mayor importancia es la muy difícil diferenciación clínica entre la EMH y la bronconeumonía, especialmente la estreptocócica; incluso pueden combinarse. Ante la menor sospecha de infección deben tomarse cultivos e iniciar antibióticos. En la práctica es excepcional que no se inicien antibióticos a prematuros con un cuadro de dificultad respiratoria. Según evolución y resultados de cultivos se decide su continuidad.

- Manejo respiratorio:
  - **Oxigenoterapia**: de acuerdo a Capítulo 37: *Oxigenoterapia y condiciones del gas inspirado*. El objetivo de saturación es entre el 90%-95%.
  - **Presión positiva continua (CPAP)**. Cada vez es más frecuente y más precoz su empleo, y es el manejo ventilatorio inicial de elección en nuestro centro (Capítulo 38: *CPAP*).
  - **Cánula nasal de alto flujo (HFNC)**: Su efectividad y seguridad no está demostrada como terapia inicial de una EM. (Capítulo 37: *Oxigenoterapia y condiciones del gas inspirado*).
  - **Ventilación nasal no invasiva (VNNI)**: aún no existe suficiente evidencia para su empleo como tratamiento primario de EMH. Sin embargo, puede ser una alternativa al CPAP o cuando este fracasa, antes de iniciar VM.
  - **Terapia con instilación de surfactante exógeno** (Capítulo 43: *Surfactante exógeno*).
  - **Ventilación mecánica (VM)**. Antiguamente se intubaban más precozmente los RN con EMH para administrarles surfactante, incluso profilácticamente en aquellos de extremo bajo peso (Capítulo 43: *Surfactante exógeno*). Actualmente se prefiere el manejo inicial de manera no invasiva (CPAP) y administración selectiva de surfactante (FiO_2 > 0,30-0,35) por la técnica INSURE, al menos en nuestro centro (Capítulo 38: *CPAP*).

Para indicar VM empleamos los siguientes criterios:

1 RN prematuro extremo de 23 a 26 en quienes sugerimos iniciar manejo no invasivo, pero de requerir surfactante considerar el dejar en VM con extubación precoz según clínica, radiografía y GSA.

2 Criterios de fracaso CPAP o VNNI en nuestro centro:
   - Se mantiene requerimientos de FiO_2 > 0,60, a pesar de empleo de surfactante.
   - Presenta acidosis respiratoria con $PaCO_2$ >65 y/o pH < 7,25 en GSA.
   - Presenta apnea severa y que no responde a xantinas.

- Patología asociada a la EMH. Existe una variedad de patologías agudas y crónicas que se han asociado a la EMH. Es posible que con la prevención o tratamiento adecuado de esta se puedan prevenir o atenuar estas otras patologías. Agudas: ruptura alveolar, infección, *ductus* arterioso persistente, HIV e hipertensión pulmonar. Crónicas: displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro.

BIBLIOGRAFÍA

Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane diasease. Am J Dis Chil 1959; 97:517.

Ananth C, Friedman A, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of Moderate Preterm, Late Preterm, and Early Term Delivery. Clinics in Perinatology 2013; 40 (4):601-10.

Carlo W, McDonald S, Fanaroff A *et al* for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22-25 weeks gestation. JAMA 2011; 306 (21):2348-58.

Carlo W, Polin R and the Committee on Fetus and Newborn. Respiratory Support in Preterm Infants at Birth Policy Statement. Pediatrics 2014; 133:171-74.

Crowley P. Profilactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2000, 2:CD0000665.

Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR *et al*. ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. N Engl J Med 2007; 357:1179-89.

Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub4.

Dunn M, Kaempf J, de Klerk A *et al* and for the Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory Management of Preterm Neonates. Pediatrics 2011;128:e1069

Farrel PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. Am Rev Respir Dis 1975; 3:657.

Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R *et al* y Grupo Colaborativo Neocosur. Impacto del syndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. Arch Argent Pediatr 2010; 108 (5):393-400.

Lee BH, Stol BJ, McDonald SC, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. Pediatrics 2006; 117:1503-10.

Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50:515.

Pino P, Oyarzún E, Vidal R *et al*. Comparación del índice lecitina esfingomielina versus fosfatidilglicerol en maduración pulmonar. Rev Chil Obstet 2002; 67:476-80.

Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JPA. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006614. DOI: 10.1002/14651858.CD006614.pub2.

Tapia JL, Thompson MP, Casas I *et al*. Incidencia y factores de riesgo en la enfermedad de mem- brana hialina. XII Jornadas Chilenas de Pediatría, 1987. Libro de Resúmenes 190.

Tapia JL. Síndrome de dificultad respiratoria en el RN. Rev Chil Pediatr 1992; 63:12.

Tapia JL, Urzúa S, Bancalari A *et al*, for the South American Neocosur Network. Randomized Trial of Early Bubble Continuous Positive Airway Pressure for Very Low Birth Weight Infants. J Pediatr 2012; 161:75-80

Stutchfield P, Whitewaker R, Russell L on behalf of the Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: Pragmatic randomised trial. BMJ 2005; 331(7518):662.

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R *et al*. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants 2016 update. Neonatology 2017; 111:107-25.

Wapner R, Jobe A. Controversy: Antenatal Steroids. Clin Perinatol 2011; 38: 529-545.

Warren J, Anderson J. Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome. Neoreviews 2009; 10 (7): e351-e361.

Yoder B, Stoddard R, Li M, King J, Dirnberger D, Abbasi S. Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula Versus Nasal CPAP for Respiratory Support in Neonates. Pediatrics 2013;131; e1482-e1490.

TAQUIPNEA TRANSITORIA NEONATAL

28

J. L. Tapia I. • A. Sánchez Z.

La taquipnea transitoria neonatal (TTN) es un cuadro de dificultad respiratoria caracterizado fundamentalmente por taquipnea, habitualmente de curso corto y benigno. Es más frecuente en los RN de término (RNT) o cercanos a término y en parto por cesárea. Ocurre en RNT, cercano al término, o pretérmino (PreT) tardío, afectando 3,6 a 5,7 por cada 100 RNT y hasta 10 por cada 1.000 RNPreT. El aumento de partos por cesárea electiva en RN cercanos a término, 34 a 37 semanas, ha aumentado esta patología.

FISIOPATOLOGÍA

El fluido pulmonar fetal es secretado por las células alveolares y es fundamental para el desarrollo pulmonar normal. La absorción rápida del líquido pulmonar presente durante el parto y tras el nacimiento es fundamental para establecer una transición rápida a la vida extrauterina pasando del intercambio de gases placentario al pulmonar. La TTN se debe a una demora en la reabsorción de este líquido a nivel pulmonar, lo que interfiere con el intercambio gaseoso normal produciendo distrés respiratorio. Este líquido es absorbido por transporte activo de sodio a través de canales de sodio del epitelio pulmonar (ENaC), producto del gradiente electroquímico generado por una bomba Na+/K+/ATPasa ubicada en la membrana basolateral de la célula hacia el intersticio, lo que resulta además en transporte pasivo de cloro y agua. Los RNPreT tienen menores niveles de ENaC en comparación con RNT.

El líquido pulmonar además se acumula en el sistema linfático peribronquiolar, causando compresión de los bronquiolos, resultando en atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar.

La prematurez, el parto vía cesárea (sobre todo sin trabajo de parto), el antecedente de asma materna, diabetes materna y el sexo masculino aumentan el riesgo de presentar TTN.

La asociación a cesárea, especialmente electiva, es porque durante el trabajo de parto se estimula la reabsorción del líquido pulmonar vía sistémica, lo que es probablemente mediado por catecolaminas que activan el cambio de *switch* de epitelio pulmonar secretor a epitelio pulmonar que absorbe líquido, sumado al efecto de "estruje" que se produce al pasar por el canal del parto. Al comparar cesárea sin trabajo de parto versus con trabajo de parto se duplica la incidencia de TTN cuando no existe el estímulo adrenérgico del trabajo de parto (6% versus 3%). Este beneficio del estímulo adrenérgico también se ha observado en RN pretérmino y se ha demostrado niveles de catecolaminas circulantes menores en RN con TTN que en los que no evolucionan con TTN. Esta absorción de fluidos también tendría como estímulo el aumento brusco de concentración de oxígeno inspirado al nacer (de 3% a 21%) que estimularía la transcripción de RNAm que codifica para los canales epiteliales de sodio (ENaC).

El cortisol y las hormonas tiroídeas también ejercen un efecto maduracional importante en el transporte de sodio del pulmón fetal. El uso de altas dosis de corticoides estimula la transcripción de ENaC y, al mismo tiempo, reduce la velocidad de degradación de los canales ya existentes en distintos epitelios incluyendo el pulmonar. Metaanálisis y estudios controlados sugieren que el uso de corticoide antenatal reduce la incidencia de distrés respiratorio en uel 50%.

Tener predisposición genética a hipo respuesta beta adrenérgica puede causar TTN en el período neonatal y asma/sibilancias posteriormente en la vida.

El no tener problemas en la producción de surfactante hace posible que el mantener abiertos los alvéolos permita la absorción lenta del líquido pulmonar y que sea una patología de curso benigno.

DIAGNÓSTICO

Si bien existen hechos clínicos y radiológicos que caracterizan a la taquipnea transitoria neonatal (TTN). Se debe hacer un diagnóstico de exclusión y en general se hace un diagnóstico retrospectivo. Deben descartarse enfermedad de membrana hialina, neumonía, cuadros postasfixia (hiperventilación central en pacientes con asfixia perinatal que se presentan con taquipnea, pero sin cambios radiológicos, además de leve cardiomegalia por la asfixia) y cardiovasculares. En especial si no existe el antecedente de cesárea electiva, pensar en neumonía.

El cuadro clínico corresponde a una dificultad respiratoria en que destaca la taquipnea y quejido y en ocasiones insuficiencia respiratoria. Los requerimientos de O_2 son habitualmente bajos a moderados, rara vez superan una FiO_2 de 0,40. El tórax presenta un diámetro AP normal o aumentado. La auscultación puede ser normal o bien el murmullo vesicular estar algo disminuido. La evolución es habitualmente hacia la mejoría dentro de las primeras 24 a 48 horas. En algunos casos la evolución es más prolongada (hasta 72 horas o incluso se ha descrito 5 días de evolución con soporte mínimo).

La radiología puede ser con volumen pulmonar normal o con hiperinsuflación pulmonar y mostrar congestión vascular (edema intersticial peribroquial) que se ve como gruesas densidades lineares perihiliares y con frecuencia se observan cisuras interlobares prominentes y en rayas, y líneas pleurales evidenciando la presencia de pequeños derrames pleurales, lo que se conoce como pulmón húmedo (Capítulo 76: *Estudio por imágenes*). Estos infiltrados difusos desaparecen de 24 a 48 horas.

TRATAMIENTO

La Academia Americana de Obstetricia (ACOG) recomienda programar cesáreas electivas a las 39 semanas o después, o esperar al trabajo de parto espontáneo para realizarlas con el fin de prevenir esta iatrogenia. El empleo de corticoide antenatal disminuye la patología respiratoria en el RN cercano a término; además de inducir la síntesis de surfactante, también parece facilitar la reabsorción de líquido pulmonar. Sin embargo, su empleo rutinario en cesárea electiva en < 37 semanas no genera consenso, si bien ya existe evidencia que muestra que reduciría en cerca del 50% la hospitalización por distrés respiratorio en estos casos.

Durante el período posnatal, el manejo es de soporte. Se administra oxígeno de acuerdo a los requerimientos y además se indica régimen cero oral y fleboclisis hasta que los requerimientos de O_2 sean inferiores a FiO_2 0,40 y la frecuencia respiratoria menor de 60 a 70 por minuto.

Puede ser necesario el uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), que ha demostrado ser efectiva para mantener saturaciones de oxígeno adecuadas y, en el caso de la TTN el hecho de mantener la insuflación pulmonar aumentando la presión de distensión alveolar ayuda a mover líquido desde los alvéolos hacia el espacio perivascular y mantener la capacidad residual funcional, lo que reduce el trabajo respiratorio, mejorando la oxigenación y estabilizando la pared torácica. En comparación con RN con TTN que no se apoyan con CPAP se ha observado menor duración de la hospitalización y menor FiO_2 máxima requerida sin aumento de incidencia de escape aéreo en el grupo de CPAP. Es muy infrecuente la necesidad de ventilación mecánica en esta patología.

Dada la naturaleza de la TTN se ha intentado probar la eficacia de la restricción de fluidos en acortar la duración del soporte respiratorio y duración de la hospitalización. Existe un estudio reciente que mostró que la restricción leve de fluidos en los primeros días de vida parece ser segura en RNT y PreT tardío con TTN no complicada, que reduce la duración del soporte respiratorio en estos pacientes y que además, por lo anterior, reduce significativamente los costos de la hospitalización. Si bien a este estudio le falta poder estadístico se encuentra en curso una revisión Cochrane que evaluará la eficacia y seguridad de esta intervención (protocolo de la revisión publicado recientemente en enero de 2015).

La furosemida es un potente diurético que se sabe estimula la reabsorción del líquido pulmonar. Hay 2 estudios controlados que han probado su eficacia en el manejo de TTN. Una revisión Cochrane del 2013 incluyendo estos estudios no demostró diferencia significativa en la severidad de los síntomas o en la duración de la hospitalización.

Se ha realizado estudios controlados usando adrenalina racémica inhalada y salbutamol inhalado para manejo de la TTN, pero falta evidencia que lo soporte y hasta ahora no han demostrado beneficios significativos. Si bien ambos fármacos han demostrado ser seguros y no producir efectos adversos, solo el estudio con salbutamol inhalado mostró eficacia en reducir la severidad del cuadro clínico y acortar la estadía hospitalaria, pero se necesita estudios más grandes para confirmarlo.

Quisiéramos recalcar que aunque el cuadro clínico inicial parezca TTN debe existir una alta sospecha de neumonía si el parto fue vaginal o cesárea no electiva, es decir, con trabajo de parto. En esos casos parece aconsejable tomar cultivos y comenzar antibióticos, los que se pueden suspender en 48 h de acuerdo a resultados y evolución.

Si bien la TTN es un diagnóstico frecuente en neonatos con distrés respiratorio por retardo en la eliminación del líquido pulmonar, estos pacientes presentan una recuperación total y sin secuelas a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

Armangil D, Yurdakök M, Korkmaz A *et al.* Inhaled beta-2 agonist salbutamol for the treatment of transient tachypnea of the newborn. J Pediatr 2011; 159:398-403.

Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of the newborn. Am J Dis Child 1966; 111:380.

Bancalari E. The Newborn Lung: Neonatology questions and controversis. Philadelphia: Saunders, 2008; 149-73.

Demisie K, Marcella SW, Breckenridge MB, Rhoads GC. Maternal asthma and transient tachypnea of the newborn. Pediatrics 1998; 102:84.

Donn S. Manual de asistencia respiratoria en Neonatología/ Steven Donn y Sunil Sinha. 2da ed. Buenos Aires: Journal, 2008; 20:157-158, 24:191-99.

Elias N, O'Brodovich H. Clearance of fluid from airspaces of newborns and infants. NeoReviews 2006; 7; e88

Gizzi C, Klifa R, Pattumelli M *et al.* Continuous positive airway pressure and the burden of care for transient tachypnea of the neonate: Retrospective Cohort Study. Am J Perinatol 2015; 32:939-43.

Gupta N, Chawla D. Fluid restriction in the management of transient tachypnea of the newborn. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD011466.

Jain L, Eaton D. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. Semin Perinatol 2006; 30: 34-43.

Jain L, Dubell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. Semin Perinatol 2006; 30:296-304.

Jain L, Eaton D. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. Semin Perinatol 2006; 30:34-43.

Kao B, Stewart de Ramírez SA, Belfort MB, Hansen A. Inhaled epinephrine for the treatment of transient tachypnea of the newborn. J Perinatol 2008; 28: 205-10.

Kassab M, Khriesat WM, Bawadi H, Aanabrees J. Furosemide for transient tachypnea of the newborn. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD003064.

Kolas T, Saugstad OD, Daltveit AK *et al.* Planned cesarean versus planned vaginal de- livery at term. Comparison of newborn infant outcomes. Am J Obst Gyn 2006; 195:198-1543.

Liem JJ, Huq SI, Ekuma O *et al.* Transient tachypnea of the newborn may be an early clinical manifestation of wheezing symptoms. J Pediatr 2007; 151:29-33.

Pramanik A, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress. A practical approach to its diagnosis and management. Pediatr Clin Am 2015; 62: 453-69.

Polin R, Fox W, Abman S. Fetal and neonatal physiology. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2011; 82:907-19.

RUPTURA ALVEOLAR Y QUILOTÓRAX

A. Estay N. • M. J. Martínez I.

29

RUPTURA ALVEOLAR (RA)

El síndrome de escape aéreo (EA) corresponde a la ruptura del parénquima pulmonar a nivel alveolar, el cual produce una fuga de aire hacia el espacio extraalveolar, dando lugar a un espectro de trastornos, dependiendo de la localización de esta fuga, ya que puede presentarse en forma aislada o asociada, porque son parte de un mismo mecanismo fisiopatológico (Tabla 29-1).

Durante el período neonatal, el trastorno de EA más frecuente es el neumotórax y está asociado principalmente a la necesidad de ventilación mecánica (VM), en pacientes con pulmones inmaduros o con patología. Su presencia condiciona tanto morbilidad como mortalidad asociada.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo que lleva a una RA es el aumento de la presión intrapulmonar, que determina una sobredistensión alveolar, generando su ruptura con el consiguiente escape aéreo. Este diseca el espacio intersticial peribronquial y el tejido conectivo perivascular, que progresa hacia el hilio, pudiéndose extender hacia el espacio pleural (neumotórax), mediastino (neumomediastino), cavidad pericárdica (neumopericardio), celular subcutáneo y ocasionalmente cavidad peritoneal (neumoperitoneo).

Esto se ve agravado en los pulmones inmaduros, por una mayor distensibilidad del árbol bronquial, el cual posee una menor proporción de músculo liso, en relación con alvéolos menos complacientes. Esta diferencia favorecería la RA. Además, la menor presencia de poros de Kohn, los cuales permiten la distribución de aire entre alvéolos mejor y peor ventilados, condicionaría una mayor sobredistensión y la posibilidad de producir un EA. La incidencia ha disminuido del 6% al 4,1% en los pretérminos de 500 g y 1.500 g.

Tabla 29-1. Denominación de las rupturas alveolares según localización

Neumotórax	Espacio pleural
Neumomediastino	Mediastino anterior (el aire es disecado por el tejido conectivo a través del hilio vascular)
Enfisema intersticial	Intersticio pulmonar (existe escape aéreo microscópico que se acumula en el intersticio del parénquima pulmonar)
Neumopericardio	Cavidad pericárdica
Neumoperitoneo	Cavidad peritoneal
Enfisema subcutáneo	Tejido subcutáneo (generalmente se visualiza en la vecindad del cuello y región supraclavicular)

ETIOLOGÍA

La RA, puede ser espontánea o secundaria a alguna patología.

Espontánea. Un porcentaje de las RA puede ser espontánea, especialmente en recién nacidos de término (RNT). Entre el 1% y el 2% de ellos puede desarrollar un neumotórax en el período neonatal, sin embargo, generalmente es asintomático, o presentan escasas manifestaciones respiratorias, con tendencia a la resolución espontánea.

Secundario a patologías:

Prematurez. En este grupo etario, raramente se presenta en forma espontánea, generalmente se presenta asociado con enfermedad de membrana hialina, dada la *compliance* disminuida y también relacionada con la necesidad de ventilación a presión positiva de la vía aérea.

Asfixia neonatal y aspiración de meconio. La incidencia de EA, especialmente neumotórax, se ve incrementada en RN con depresión neonatal o asfixia neonatal. Esto en relación con la necesidad de ventilación a presión positiva. En cuanto al síndrome aspirativo meconial, se producen zonas de obstrucción al paso del aire durante la espiración, con efecto de

válvula, generando áreas de sobredistensión con el consiguiente riesgo de RA. Esto puede presentarse en pacientes con o sin ventilación asistida. Su manifestación más frecuente es el neumotórax, el neumomediastino o asociados.

Ventilación mecánica y CPAP. Los RN sometidos a VM tienen una mayor incidencia de EA, secundario a mayores presiones medias de vía aérea, mayores tiempos inspiratorios y PEEP elevado. La asincronía paciente y ventilador también se asocia con mayor incidencia de EA.

Malformaciones pulmonares. Las lesiones bulosas e hipoplasia pulmonar pueden conducir a una distribución desigual de la *compliance* pulmonar y, subsiguiente, RA.

Secundario a procedimientos. Se ha descrito asociado con la instalación de catéteres yugulares o subclavios.

CUADRO CLÍNICO Y MANEJO

Neumotórax

Se produce cuando el aire queda atrapado entre la pleura visceral y parietal. Este aumento de la presión puede llevar al colapso total o parcial del pulmón, produciéndose un neumotórax a tensión.

Cuando es espontáneo la presentación va desde un cuadro oligosintomático, con taquipnea leve y requerimientos de FiO_2, hasta un cuadro asintomático.

Un neumotórax secundario se presenta con rápido deterioro respiratorio, con retracción costal, subcostal, con cianosis, hipoxemia, hipercarbia y acidosis. Los ruidos respiratorios pueden estar disminuidos y los tonos cardíacos, desplazados hacia el hemitórax opuesto. El diámetro anteroposterior del tórax puede estar aumentado. En caso de un neumotórax a tensión puede comprometerse el retorno vascular venoso, con hipotensión y *shock*.

En el RN ventilado puede manifestarse con aumento en requerimientos de FiO_2 y de parámetros ventilatorios.

Una aproximación diagnóstica es la transiluminación, en ella se observa un aumento de la translucencia. Pero el gold standard es la radiografía de tórax. Debe ser anteroposterior y en decúbito lateral con el lado afectado hacia arriba para detectar los neumotórax laminares. En un neumotórax a tensión, además, observamos la falta de trama pulmonar, el colapso del pulmón, desplazamiento del mediastino hacia el lado contralateral y descenso del diafragma.

Tratamiento. En los casos oligosintomáticos, el manejo puede ser conservador, proporcionando FiO_2 a través de Hood o cánula nasal. La resolución suele ser entre las 24 y 48 h con reabsorción completa del aire en la cavidad pleural.

Neumotórax a tensión. En esta situación, con deterioro severo del RN, se debe realizar una punción evacuadora. Esta se realiza a nivel de línea media clavicular, entre segundo y tercer espacio intercostal. Se utiliza un venoflex (mariposa) de 21G o una brânula de # 18, conectada a una llave de tres pasos y a una jeringa. Este procedimiento de emergencia, permite evacuar el neumotórax y estabilizar al RN, previo a la instalación de un drenaje (ver Capítulo 77: *Procedimientos frecuentes en el recién nacido*).

Enfisema intersticial pulmonar (EIP)

Generalmente, ocurre en RN con pobre *compliance* pulmonar, que se encuentra sometido a VM, siendo entonces el grupo de RN prematuro de muy bajo peso de nacimiento los de mayor riesgo. También puede observarse en RNT con aspiración de meconio, en el cual se produce una obstrucción al flujo espiratorio y sobredistensión.

Se puede presentar en forma focal o generalizada y en uno o en ambos pulmones. El atrapamiento de aire, en los espacios intersticiales, compromete el flujo sanguíneo, derivando en una alteración V/Q con consiguiente hipoxia e hipercarbia. En casos severos, puede alterar la función cardíaca, por compromiso del retorno venoso.

Es una complicación grave, con peor pronóstico a menor edad gestacional y peso de nacimiento. El pronóstico empeora si se presenta antes de las 24 h de vida, y alrededor del 50% de los casos severos que sobreviven, presentan displasia broncopulmonar. En los casos más leves, puede observarse la resolución en 1 o 2 días.

Se presenta como deterioro respiratorio progresivo, con compromiso gasométrico, que lleva a incrementar los parámetros ventilatorios. En ocasiones, se puede presentar con un deterioro brusco de la función respiratoria, con acidosis e hipoxemia.

Diagnóstico. Debe sospecharse en pacientes de riesgo, en VM, que presentan un deterioro respiratorio, asociado con una alteración radiológica característica, que muestra imágenes quísticas irregulares, ubicadas especialmente en las áreas parahiliares, además de hiperinsuflación pulmonar. También hay áreas radiolúcidas lineales, las cuales no se ramifican. En casos severos, se pueden observar bulas de gran tamaño. Se presenta con mayor frecuencia en el pulmón derecho (60%), bilateral (30%) o en el pulmón izquierdo (10%)

Tratamiento. El manejo va encaminado a prevenir una progresión del EA y a promover la reabsorción de aire de las aéreas enfisematosas.

- **Optimizar parámetros ventilatorios.** Uno de los objetivos fundamentales es disminuir la presión inspiratoria tanto como sea posible, manteniendo valores gasométricos normales. Es recomendable usar frecuencias más altas, tiempos inspiratorios cortos y volúmenes corrientes bajos.
- **Ventilación de alta frecuencia (VAFO).** En caso de que la estrategia ventilatoria convencional falle, o en caso de compromiso severo, el uso de VAFO ha resultado de utilidad.
- **Posicionamiento selectivo.** Se recomienda posicionar en decúbito lateral, con el paciente recostado hacia el lado de mayor afectación.

- **Intubación selectiva.** Ocasionalmente utilizado en EIP unilateral. Se intenta la monointubación hacia el pulmón con menor compromiso.
- **Broncoscopía selectiva.** Indicada en pacientes con tapones mucosos localizados, los cuales pueden ser removidos mediante esta técnica.

Neumomediastino

Se desarrolla en un porcentaje de los casos, posterior a un enfisema intersticial, cuando el aire diseca los planos fasciales y logra ingresar al mediastino. Puede presentarse en forma asintomática, o con polipnea, disminución de los ruidos cardíacos, o con aumento del diámetro anteroposterior. Además, puede presentarse en conjunto con EA a nivel de otros espacios (neumotórax).

Diagnóstico. Es radiológico, en que se visualiza una imagen de halo alrededor del mediastino, la cual no compromete la superficie diafragmática del corazón. En una proyección lateral, se puede observar aire retroesternal.

Tratamiento. Su tratamiento es conservador. Habitualmente evoluciona hacia la resolución en forma espontánea, con seguimiento radiológico. Si el paciente se encuentra en VM, debe utilizarse parámetros mínimos, para prevenir un neumotórax.

Neumopericardio

Es la presentación menos frecuente y se produce por la disección del aire a través del tejido conectivo de los grandes vasos, lo que determina la penetración del aire en el saco pericárdico. Su presentación es variable, desde un hallazgo radiológico, sin repercusión clínica, hasta un taponamiento cardíaco, situación de alta mortalidad.

Se presenta con apagamiento de los ruidos cardíacos, elementos de hipoperfusión, pulsos débiles, hipotensión, bradicardia y *shock*.

Diagnóstico. El diagnóstico se fundamenta en el hallazgo de aire en la placa de tórax (que se evidencia como un halo, que en esta situación compromete la cara diafragmática del corazón), o bien como aire pericárdico, en la evaluación ecocardiográfica.

Tratamiento. Se puede manejar en forma conservadora, en aquellos casos asintomáticos. En caso de cursar con clínica de taponamiento cardíaco, se debe realizar una punción pericárdica. En algunos casos, se puede reproducir, situación en la cual es aconsejable la instalación de un drenaje.

Neumoperitoneo

En ocasiones, el aire libre pulmonar puede disecar el tejido hacia el espacio retroperitoneal, y luego hacia la cavidad peritoneal, produciendo un neumoperitoneo. Habitualmente, la presentación es asintomática, resolviéndose de manera espontánea, luego de la resolución del cuadro de base origen. Siempre debe descartarse un neumoperitoneo por rotura de víscera hueca, que generalmente constituye una emergencia quirúrgica.

QUILOTÓRAX

Corresponde a la acumulación de linfa en el espacio pleural, que puede generar grados variables de compromiso respiratorio, además de asociarse con complicaciones nutricionales, metabólicas e inmunológicas. Aunque es una causa rara en otras edades, es la causa más frecuente de derrame pleural en el RN. Su origen puede ser congénito o adquirido. Se relaciona con una importante morbilidad junto a la necesidad del empleo de procedimientos invasivos para su manejo. Presenta una alta tasa de mortalidad (20% al 60%), lo cual depende de la causa de base, severidad, edad gestacional, peso de nacimiento, grado de hipoplasia pulmonar, duración y asociación con otras anomalías congénitas.

Las etiologías del quilotórax se muestran en la Tabla 29-2.

Tabla 29-2. Etiologías de quilotórax

Quilotórax congénito	Quilotórax adquirido
Linfangiectasia pulmonar congénita	Poscirugía torácica:
Linfangiectasia generalizada secundaria a defectos cardíacos obstructivos	– Ligadura de DAP
Linfangiectasia secundaria a defecto pulmonar primario	– Reparación de coartación aórtica
Linfangiomatosis generalizada	– *Banding* de arteria pulmonar
Enfermedad de Milroy-Meige	– Reparación de atresia esofágica
Linfedema hereditario primario	– Reparación hernia diafragmática
Síndrome de Turner	Catéter venoso central
Síndrome de Noonan	Trombosis de la vena cava superior
Síndrome de Down	Masas mediastínicas
Mosaicismo XX/XY Idiopática	Asociada a trauma perinatal

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

El sistema linfático se puede dividir en dos partes: izquierda y derecha.

División izquierda: corresponde a las zonas que drenan hacia el conducto torácico, esto es, extremidades inferiores, pelvis, mayor parte del abdomen, brazo izquierdo, tórax izquierdo, lóbulo superior del pulmón izquierdo y lado izquierdo de la cabeza.

División derecha: zonas que drenan hacia el conducto linfático derecho o gran vena linfática, es decir, brazo derecho, pulmón derecho, lóbulo inferior del pulmón izquierdo, lado derecho de la cabeza, cuello, diafragma, e hígado.

El conducto torácico se origina a partir de la cisterna quilífera central a nivel de L2, luego asciende al tórax a través del hiato aórtico, a la derecha de la línea media, para cruzarse a la izquierda a nivel de la 4 vértebra torácico. Asciende hasta el arco aórtico, para posteriormente ingresar al cuello donde cruza hacia ventral para drenar, finalmente, en la unión de las venas yugular interna y subclavia izquierda.

El sistema linfático tiene 3 funciones principales: 1. devolver los linfocitos a la circulación, 2. recolectar y devolver a la circulación las proteínas, así como el fluido extravasado hacia el espacio intersticial, y 3. transportar los lípidos y las vitaminas liposolubles a la circulación sistémica.

El flujo promedio de linfa es de 1,38 mL/kg/h, valor que varía en relación con la ingesta de agua y de ácidos grasos de cadena larga. Esto se debe a que existe una absorción intestinal diferencial de lípidos. Los ácidos grasos de cadena corta y mediana se absorben directo a la circulación sanguínea y los ácidos grasos de cadena larga (mayores de 12 átomos de carbono), directo a la linfa, constituyendo el quilo. La linfa contiene, además, inmunoglobulinas, enzimas y productos de la digestión. El flujo de quilo puede incrementarse de 2 a 10 veces 2 a 3 h, luego de la ingesta de lípidos.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Las causas varían según la edad de presentación y del mecanismo de daño al conducto torácico. También puede estar asociado con malformaciones linfáticas.

Congénito. Su incidencia es baja, se estima en 1 por cada 2.000 admisiones en unidades de Neonatología. Sus causas de describen en la Tabla 29-1. Es más frecuente en hombres (2:1), puede ser uni o bilateral, más frecuente a derecha (53%), seguido del izquierdo (35%) y ocasionalmente bilateral (12%). El cuadro clínico generalmente se presenta como un SDR de grado variable (dependiendo de la severidad del derrame). El quilotórax bilateral debe ser sospechado en RN que no se puede ventilar en sala de partos. En el 50% se presenta al momento del nacimiento o durante la primera semana de vida. En algunos pacientes, se pueden encontrar distintos grados de hipoplasia pulmonar (por compresión *in utero*). La mortalidad puede ser elevada (dependiendo de la causa) y generalmente se relaciona con RN de bajo peso, asociado con hipoplasia pulmonar y malformaciones congénitas.

La linfangiomatosis pulmonar y la linfangectasia, son las dos principales alteraciones linfáticas asociadas con quilotórax. La linfangiomatosis habitualmente se presenta luego de los dos años de edad. La linfangectasia puede ser una condición primaria, generalmente fatal en el recién nacido, o bien secundaria a cardiopatías congénitas u obstrucción al drenaje pulmonar.

También se puede presentar asociado con síndrome de Down, Turner o Noonan, pudiendo corresponder a una linfangectasia primaria o secundaria.

Adquirido. Sus causas se describen la Tabla 29-1. En el RN las causas más frecuentes son las secundarias a traumas quirúrgicos. Se estima que se presentan en el 0,5% al 2% de las cirugías intratorácicas. El incremento de procedimientos en vasos centrales, como son los procedimientos de monitoreo hemodinámico y nutrición parenteral, han contribuido al aumento iatrogénico, presentándose en algunos casos quilotórax bilateral. Las unidades que cuentan con ECMO para el manejo de RN con hernia diafragmática congénita grave, han aumentado su sobrevida. Estos pacientes son sometidos a una cirugía reparadora, lo que secundariamente ha incrementado el riesgo de evolucionar con quilotórax.

En ocasiones, se ha descrito en relación con traumatismos cerrados asociados al parto, como hiperextensión o compresión torácica.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

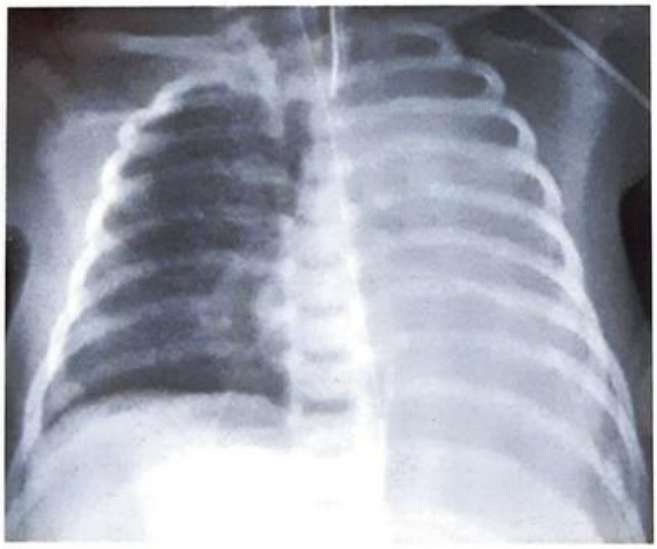
En los casos congénitos, el derrame puede generar compresión pulmonar, con subsiguiente hipoplasia. El 50% de los casos de quilotórax congénito presentará síntomas al momento de nacer, cursando con clínica de distrés respiratorio. El resto se hace sintomático durante la primera semana de vida (Tabla 29-3).

En los casos que son secundarios a lesión traumática, la clínica podría darse un período de latencia, durante el cual la linfa se acumula en el mediastino, para luego liberarse hacia el espacio pleural, dando pie a los síntomas de distrés respiratorios secundarios a la ocupación pleural.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de derrame pleural se puede hacer mediante una placa de tórax AP y lateral (Figura 29-1), pero el diagnóstico definitivo de quilotórax, se basa en la toracocentesis y el análisis del líquido pleural. Debe enviarse a estudio para análisis cito químico y citológico (Tabla 29-3). Si los triglicéridos > 110 mg/dL, se confirma el diagnóstico. En general, el líquido es de apariencia lechosa, excepto en niños que no han recibido alimentación por vía digestiva. En el caso de un derrame pleural congénito, el líquido puede ser seroso, y se tornará quiloso al iniciar la alimentación.

Figura 29-1. Rx de tórax AP muestra velamiento (derrame) difuso del hemitórax izquierdo, determinado por quilotórax.



EFECTOS DEL QUILOTÓRAX

Los efectos adversos van a depender de la cantidad, el débito y la duración de la pérdida de quilo hacia el espacio pleural. Hay 3 tipos de efectos:

Locales. Se relacionan con la presencia de quilo en la cavidad pleural que produce compresión del pulmón ipsilateral y si el derrame es muy importante comprime y rechaza estructuras del mediastino.

Metabólicas. Con la pérdida de quilo se pierden, además, albúmina, proteínas, grasa minerales y vitaminas, lo que lleva a hipoalbuminemia, hipoproteinemia, alteraciones hidroelectrolíticas y desnutrición.

Inmunológico. Tanto la inmunidad celular como la humoral están comprometidas, debido a la pérdida de linfocitos, principalmente del tipo T. Esto incrementa el riesgo de infección y sepsis tanto de origen bacteriano como viral.

Por lo tanto, los pilares del manejo se basan en el manejo respiratorio, por medio del drenaje del quilotórax, la prevención de las complicaciones inmunológicas, nutricionales y la prevención de recurrencias.

TRATAMIENTO MÉDICO

Con esta estrategia se reportan hasta 80% de remisión.

Drenaje del quilotórax. Es de elección y consiste en extraer el quilotórax, ojalá mediante punciones evacuadoras, salvo que este sea de gran magnitud o que recidive con rapidez, en que lo recomendable es la instalación de una sonda endopleural permanente con aspiración a baja presión para evitar formación de tapones de fibrina. Si presenta insuficiencia respiratoria aportar oxígeno y/o ventilación mecánica, según necesidad. El uso de PEEP podría ayudar a "taponar" la salida de quilo, disminuyendo su cuantía.

Tabla 29-3. Componentes del quilotórax

pH	7,4-7,8
Recuento células	> 1.000 cel L
Linfocitos	400-6.800/mm^3
Eritrocitos	50-600/mm^3
Calorías	200 kcal/L
Grasas totales	0,4-0,6 g/dL
Colesterol	65-220 mg/dL
Triglicéridos	> 110 mg/dL
Quilomicrones	Presentes
Proteínas totales	2-6 g/dL
Albúmina	1,2-4,1 g/dL
Globulina	1,1-3,1 g/dL
Glucosa	49-198 mg/dL
Sodio	104-108 mE/L
Potasio	3,8-5 mEq/L
Cloro	85-130 mEq/L
Calcio	13,6-24 mg/dL
Fosfato	2,48-13 mg/dL

Manejo nutricional. Es de primordial importancia, tanto para disminuir el flujo linfático como para mantener un estado nutricional adecuado. Esto se logra instaurando una dieta restringida en ácidos grasos de cadena larga y reemplazándolos por ácidos grasos de cadena media (MCT). Estos se absorben directamente hacia el sistema portal, saltándose el sistema linfático. Sin embargo, los RN, además del MCT, requieren del aporte de ácidos grasos esenciales para un buen desarrollo del sistema nervioso central, por lo que la fórmula ideal a aportar es el Portagen® (Mead Johnson), la cual contiene el 86% de ácidos grasos de cadena media esencial (350 mg% de ácido linoleico, 1,88 mg% L-carnitina). Esta fórmula no se encuentra siempre disponible en Chile y debe ser importada con un alto costo. Una alternativa buena y de bajo costo es alimentar con leche semidescremadas (Svelty® al 6% y 8%). De mantenerse esta dieta sobre 3 semanas, debe complementarse con ácidos grasos esenciales. En casos severos, se podría optar a suspender la alimentación enteral, manteniendo los aportes nutricionales por medio de nutrición parenteral, en la cual la solución lipídica viaja directamente a través del flujo sanguíneo, sin contribuir al flujo linfático.

En aproximadamente el 80% de los casos con estas medidas se obtiene una buena respuesta clínica. Algunos

centros utilizan, como límites de mejoría, un debito < a 10 mL/kg/día. Si es mayor a 10 mL/kg/día, después de 4 semanas de tratamiento no quirúrgico, es considerado falla de tratamiento.

Octreotido. Una alternativa de tratamiento es el uso de este análogo sintético de la somatostatina, de larga acción. Su mecanismo de acción aún no está del todo aclarado, pero se asume que actúa sobre los receptores de somatostatina. Se supone que disminuye el flujo linfático a nivel del conducto torácico por vasoconstricción de la circulación esplácnica, con disminución de la producción del fluido linfático y de los triglicéridos del quilotórax. También disminuye la motilidad gastrointestinal, la producción de jugos gástricos, pancreáticos y biliares. La dosis puede ser entregada en infusión continua o en bolos intravenosos 2 veces por día. Dentro de los efectos colaterales, se cuentan hiperglicemia, nauseas, aumento en la tasa fecal, disfunción hepática y mayor riesgo de enterocolitis necrotizante.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Solo es necesario en el 10% a 15% de los quilotórax. Sus indicaciones son:

- Drenaje persistente por más de 14 días.
- Drenaje mayor a 100 mL/ año de edad/ día.
- Quilotórax loculado.
- Pleurodesis constrictiva que requiera decorticación.
- Complicaciones metabólicas secundarias severas.

Dentro de las alternativas quirúrgicas están la toracotomía exploradora, ligadura del conducto torácico más colocación de tubo de toracotomía (método clásico), pleurodesis, pleurectomía, *shunt* endopleurales y pleuroperitoneales.

BIBLIOGRAFÍA

Aly H, Massaro A, Acun C, Ozen M. Pneumothorax in the newborn: clinical presentation, risk factors and outcomes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2014; 27:4, 402-06.

Bhatia R, Davis PG, Doyle LW, Wong C, Morley CJ. Identification of Pneumothorax in Very Preterm Infants. J Pediatr 2011; 159:115-200.

Beghetti M, La Scala G, Belli D, Bugmann P. Etiology and management of pediatric chylotórax. J Pediatr 2000; 136:653-58.

Copons Fernández C, Benítez Segura I, Castillo Salinas F, Salcedo, Abizanda S. Quilotórax neonatal: etiología, evolución y respuesta al tratamiento. An Pediatr (Barc) 2008; 68(3):224-231.

Duong HH, Mirea L, Shah PS, Yang J, Lee SK, Sankaran K. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. J Neonatal Perinatal Med 2014; 7:29-38.

Gaylord M, Thieme R. Predicting mortality in low birth weight infants with pulmonary interstitial emphysema. Pediatrics 1985; 76:219.

Ibrahim CP, Ganesan K, Mann G, Shaw NJ. Causes and management of pulmonary air leak in newborns. J Paediatr Child Health 2009; 19:4.

Kessler M, Donn S. Multicenter controlled trial comparing High- Frequency Jet Ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. J Pediatr 1991; 119:85.

Kirby C, Trotter C. Pneumothorax in the Neonate: Assessment and Diagnosis. Neonatal Netw 2005; 24(5):49-55.

Madansky DL, Lawson EE, Chernick V, Taeusch HW. Pneumothorax and Other Forms of Pulmonary Air Leaks in the Newborn. Am Rev Respir Dis 1979; 120:729.

Moreira-Pinto J, Rocha P, Osorio A, Bonet B, Carvalho F, Duarte C, Oliveira L. Octreotide in the treatment of neonatal postoperative chylothorax: report of three cases and literature review. Pediatr Surg Int 2011; 27(8):805-809.

Rodríguez J. Experiencia clínica: Quilotórax en cirugía cardiovascular pediátrica. Rev Chil Pediatr 2003; 1:7.

Smith J, Schumacher RE, Donn SM, Sarkar S. Clinical Course of Symptomatic Spontaneous Pneumothorax in Term and Late Preterm Newborns: Report from a Large Cohort 2011; 28(2):163-168.

Testoni D, Hornik CP, Neely ML, Yang Q, McMahon AW, Clark RH, Smith PB. Safety of octreotide in hospitalized infants. Early Hum Dev 2015; 91(7):387-392.

Vermont Oxford Network Database. Burlington, VT: Vermont Oxford Network, 2014. Nightingale internet reporting system. public.vtoxford.org/databases/very-low-birth-weight/ (Accessed on October 29, 2014).

Young S, Dalgleish S, Eccleston A, Akierman A, McMillan D. Severe Congenital Chylotórax Treated with Ocreotide. J Perinatol 2004; 24:200-202.

Zavala A, Campos JM, Riutort C, Skorin I, Godoy L, Faunes M, Kattan J. Chylothorax in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 2010; 26:919-922.

SÍNDROME DE ASPIRACIÓN DE MECONIO

Á. González M. • F. Santelices R.

30

El síndrome de aspiración meconial (SAM) es un síndrome de dificultad respiratoria que se presenta en recién nacidos (RN) con líquido amniótico teñido con meconio, cuyas características radiológicas y síntomas clínicos no pueden ser explicados por otra causa. El meconio es una sustancia viscosa y verde oscura que contiene secreciones gastrointestinales, ácidos biliares, *mucus*, jugos pancreáticos, sangre, *vérmix* caseoso, lanugo y piel. La hipoxia uterina puede causar el paso del meconio al líquido amniótico, por lo que este síndrome es una de las complicaciones asociadas con la asfixia perinatal. Se produce por la aspiración de meconio fresco a la vía aérea terminal. Esta aspiración puede ser antenatal, durante el parto o posnatal.

La frecuencia de esta complicación ha disminuido en los últimos años, por el mejor manejo obstétrico de la madre que presenta meconio durante el trabajo de parto, reanimación más efectiva del RN y disminución de la posmadurez. Alrededor del 5% al 20% de los embarazos presenta meconio en el líquido amniótico, pero solo el 5% de estos desarrolla un SAM. La incidencia de SAM actual, en centros con buena atención obstétrica, es del 1% al 5% en aquellos RN con antecedentes de meconio fresco. La mortalidad en los casos graves todavía es alta y se reporta entre el 5% y el 40% en las distintas series.

ETIOPATOGENIA

Pese a numerosas investigaciones en SAM, la fisiopatología aún no ha sido completamente clarificada. Sin embargo, se debe considerar como una patología compleja, multifactorial con el desarrollo de varios procesos fisiopatológicos. La presencia de meconio en el líquido amniótico es uno de los indicadores de sufrimiento fetal agudo secundario a hipoxia fetal. La hipoxia intrauterina induce en el feto movimientos respiratorios profundos, produciendo aspiración de líquido amniótico con meconio a la vía aérea superior. El meconio dentro del pulmón produce reacciones que por distintos mecanismos fisiopatológicos alterará en intercambio gaseoso del RN conduciendo a hipoxemia. Entre estos se incluyen:

Obstrucción aguda de vía área. Con las primeras respiraciones, el meconio migra hacia las vías aéreas finas y terminales, impactándose y produciendo un cuadro obstructivo que, por un mecanismo de válvula, permite la entrada de aire, pero no su salida. El meconio viscoso puede obstruir la vía aérea, aumentando su resistencia e inducir atrapamiento de aire con aumento de la capacidad residual funcional y disminución de la distensibilidad pulmonar. En otras áreas, la obstrucción puede ser más completa, determinando el colapso de ellas y que no puedan ventilarse (atelectasias).

Neumonitis química. La inflamación juega un rol crucial en la patogénesis. El meconio es un potente activador de la cascada inflamatoria y se ha asociado con liberación de citoquinas e interleuquinas (IL1b, IL-6, IL-8, factor necrosis tumoral α) que conducen a un daño inflamatorio pulmonar. Existen numerosos estudios que han mostrado apoptosis, infiltración celular y aumento de concentración de citoquinas en lavados broncoalveolares tras SAM.

Disfunción o inactivación del surfactante. Junto a las reacciones ya descritas, se ha demostrado que ocurre una inhibición del surfactante inducida por meconio y otros factores asociados que incluyen: edema pulmonar, paso de proteínas plasmáticas hacia el espacio alveolar, inflamación y estrés oxidativo. Aquello produce, entre otras cosas, una alteración de la estructura del principal fosfolípido del surfactante (DPPC) y disminución de la actividad de las proteínas A y B del surfactante. Todo esto disminuye la distensibilidad y altera la estabilidad del alvéolo.

Hipertensión pulmonar persistente (HPP) con cortocircuito extrapulmonar de derecha a izquierda. Un gran número de estos pacientes desarrollan HPP secundaria, ya que la hipoxemia, hipercarbia y acidosis producen intensa vasoconstricción de la vasculatura pulmonar. Esto también puede ser favorecido por la acción del mismo meconio en la vasculatura por la reacción inflamatoria que produce. Esta complicación es casi de regla en las aspiraciones graves, debe

ser considerada en el manejo ventilatorio y es un factor decisivo en el pronóstico y mortalidad.

Rupturas alveolares. Se observan entre el 10% al 40% de los casos. Estas se producen como consecuencia del atrapamiento de aire y de la alteración de las constantes de tiempo en un parénquima pulmonar afectado en forma poco homogénea, lo que lleva a una desigual distribución del aire en los alvéolos y hace muy difícil la ventilación mecánica de ellos.

En suma, esta patología afecta al parénquima pulmonar en forma muy poco homogénea con áreas de condensación y otras de hiperinsuflación, comprometiendo la relación ventilación/perfusión, provocando hipoxemia y retención de CO_2 e HPP secundaria.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SAM se basa en la presencia de síntomas de dificultad respiratoria en un RN de término o postérmino con líquido amniótico con meconio. Usualmente, se asocia con Apgar bajo, secundario a eventos intrauterinos que desarrollan hipoxia fetal.

Las manifestaciones clínicas más importantes en el examen físico son:

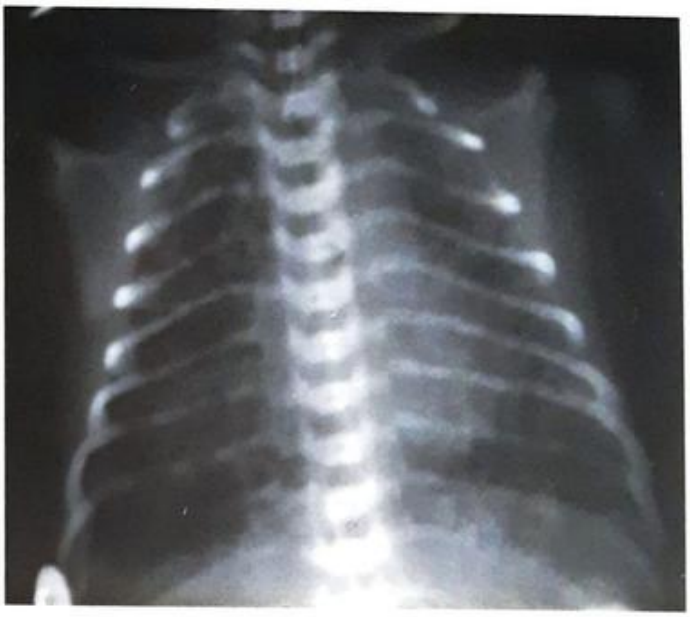
- **Inspección:** se observa RN de término o de aspecto posmaduro, pálido, enflaquecido, con la piel y cordón impregnados de meconio.
- **Dificultad respiratoria de inicio precoz:** retracción intercostal y abombamiento del tórax por atrapamiento de aire; puede haber disminución del murmullo vesicular y estertores húmedos en las etapas iniciales.
- **Cianosis:** es secundaria al compromiso del intercambio gaseoso o al desarrollo de hipertensión pulmonar secundaria.
- **En casos severos asociado con hipoxemia y asfixia,** se puede presentar síntomas de compromiso multisistémico como encefalopatía con convulsiones, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada e hipotensión.

Radiografía pulmonar

Dado los diversos mecanismos de presentación del cuadro, los hallazgos pueden ser diversos. Sin embargo, la descripción clásica se describe como áreas de hiperinsuflación pulmonar con infiltrados gruesos en parche (Figura 30-1). En algunos RN con enfermedad severa, se puede observar infiltrados difusos en la radiografía de tórax, con aspecto más homogéneo, similar a la presentación de la enfermedad de membrana hialina, pero en un RN de término. En el 10% al 40% de los pacientes con SAM se produce escape aéreo. Sin embargo, la severidad del patrón radiográfico no siempre se correlaciona con la severidad clínica, ya que muchas veces esto lo determina la severidad de la HPP secundaria.

Desde el punto de vista del laboratorio, se ha demostrado correlación entre el aumento de la Proteína C reactiva e índices de desviación a izquierda de los leucocitos y bajo recuento de ellos con mayor severidad de la enfermedad. El diagnóstico diferencial se puede realizar con las siguientes patologías: neumonía, enfermedad de membrana hialina, anomalías congénitas del pulmón y escapes aéreos.

Figura 30-1. Rx de tórax clásica de un RN con SAM, en el que se aprecian infiltrados bilaterales alternados con áreas de mayor aireación.



MANEJO DEL SAM

Prevención

Evitar embarazos de postérmino más allá de la semana 41. Metaanálisis de 14 estudios randomizados controlados (RCT) sugieren que la inducción del parto a las 41 semanas se asocia con una reducción de la incidencia de SAM y menor mortalidad perinatal comparado con manejo expectante.

Monitorización fetal intraparto. Se utiliza para detectar signos precoces de hipoxia fetal, un factor de riesgo para desarrollar SAM. Sin embargo, no hay evidencia clara que monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal reduzca el riesgo de morbimortalidad fetal o neonatal.

Amnioinfusión. En algunos estudios se evaluó instilar solución salina isotónica en la cavidad amniótica para diluir el meconio en embarazadas con evidencias de meconio en líquido amniótico durante el trabajo de parto. Un reciente metaanálisis de dichos estudios no demuestra beneficios claros, salvo una reducción del riesgo de SAM solo en ambientes clínicos con limitada sobrevida periparto, pero no en sitios con sobrevida estándar. No se recomienda su uso en la actualidad para prevenir SAM.

Aspiración intraparto. En un gran estudio RCT se comparó la aspiración intraparto de oro/nasofaringe antes de la salida de los hombros del canal del parto con la no aspiración. No se encontró diferencias en incidencia de SAM, mortalidad, ni en la necesidad de ventilación mecánica, por lo que no está recomendado hacerla rutinariamente.

Aspiración endotraqueal posparto. Por muchos años se recomendó la aspiración endotraqueal posparto en especial en aquellos RN deprimidos, para tratar de remover el meconio de las vías aéreas y prevenir las complicaciones del SAM. Esto fue basado en la creencia de que la obstrucción de las vías aéreas por el meconio era el factor fisiopatológico más importante. Sin embargo, existe poca evidencia entre la presencia de meconio en vía aérea y la gravedad del SAM. Dos recientes estudios controlados muestran ausencia de beneficio con la intubación de los niños. Las nuevas recomendaciones de resucitación neonatal de noviembre 2015 de la *American Heart Association* y la Academia Americana de Pediatría no recomiendan la aspiración endotraqueal rutinaria de meconio en RN con depresión respiratoria/hipotonía o con frecuencia cardíaca menor a 100 por minuto. No deben retrasarse las maniobras para una adecuada ventilación y oxigenación. Esto puede incluir la aspiración de boca y nariz si existe abundante meconio/secreciones que dificulten la ventilación y eventualmente la intubación y succión en casos de que la vía aérea esté claramente obstruida y sea difícil ventilar.

TRATAMIENTO

Manejo general. Todo RN que presenta signos de dificultad respiratoria y nació con meconio debe hospitalizarse en Unidad de Cuidados Intensivos. Hay que proporcionarle oxígeno, un ambiente térmico neutro, idealmente en cuna radiante y minimizar estímulos (ver también Capítulo 33: *Hipertensión pulmonar persistente*).

Monitorización cardiorrespiratoria y hemodinámica. Se debe efectuar monitoreo estricto y si presenta requerimientos de oxígeno con aumento de compromiso hemodinámico, realizar monitorización invasiva, además de control de gasometría arterial seriada. El uso de ecocardiografía permite evaluar el estado hemodinámico y grado de hipertensión pulmonar.

Evitar y tratar la hipotensión. Se logra mediante aporte de volumen y uso de drogas vasoactivas.

Corrección trastornos metabólicos. Mantener glicemias normales. Evitar trastornos electrolíticos y de ácido-base con corrección activa de acidosis, ya que esta es un potente vasoconstrictor pulmonar.

Sedación/analgesia. El tratamiento de estos RN requiere de procedimientos, punciones y la ventilación mecánica que producen dolor y estrés. Estos episodios se han asociado con vasoconstricción pulmonar y bruscos deterioros en la oxigenación. Es por ello muy importante evitar y tratar estos episodios, para lo cual se recomienda el uso de opioides en particular fentanyl o morfina. El uso de relajantes musculares utilizado como coadyuvantes, para mejorar la oxigenación y disminuir el consumo de oxígeno, es controvertido. En algunos reportes se ha asociado con atelectasias, alteración de la relación ventilación-perfusión y con un mayor riesgo de mortalidad, por lo que no se usan rutinariamente.

Procurar una adecuada oxigenación y ventilación. La hipoxia es el mecanismo principal de producción de HPP, de modo que su corrección debe ser precoz con aporte de oxígeno adicional desde su ingreso. El manejo ventilatorio es desafiante dada la compleja fisiopatología de este cuadro, con áreas de hiperinsuflación pulmonar y otras de atelectasia, asociado con trastornos de ventilación-perfusión y compromiso de vía aérea. Aproximadamente, un tercio de los SAM requiere intubación y ventilación mecánica. Indicaciones incluyen falla en oxigenación con altos requerimientos de oxígeno (FiO_2 mayor a 60%), falla ventilatoria con acidosis respiratoria con pH < 7,25, hipertensión pulmonar y/o compromiso hemodinámico. Los parámetros ventilatorios a utilizar son los necesarios para mantener oxigenación, $PaCO_2$ y pH en rango normal. Si bien en algunos casos, con infiltrados pulmonares muy difusos, pueden requerir presiones inspiratorias altas, en lo posible hay que tratar de evitarlas, intentando conseguir una mejor ventilación usando frecuencias respiratorias altas. Por lo mismo, se prefiere uso de tiempos inspiratorios cortos < 0,5 seg para evitar el atrapamiento aéreo. Ocasionalmente, en algunos pacientes predomina la obstrucción de vías aéreas, determinando resistencias altas, por lo que se requiere ventilar con tiempos inspiratorios más largos y frecuencias menores. Respecto de PEEP, se mantiene moderadamente bajo (4 a 5 cmH_2O). Idealmente, debiera usarse ventilación sincronizada y, si no se dispone de esta, hay que mantener al RN bien sedado y en ocasiones paralizarlo si se dificulta su manejo ventilatorio.

Es importante el monitoreo frecuente de gases en sangre y evaluar severidad, calculando el índice de oxigenación (IO). Cuando se requieren parámetros altos de ventilación o esta fracasa se recomienda el uso de **ventilación mecánica de alta frecuencia** (VAF), en especial cuando el IO es > 25, idealmente junto con óxido nítrico inhalado. La VAF permite usar bajas presiones de la vía aérea, con bajos volúmenes corrientes y manejar de forma independiente la oxigenación y la ventilación. Existen estudios en modelos animales comparando ventilación convencional con alta frecuencia, se encontró de esta última ventaja para eliminar CO_2, sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la oxigenación, daño pulmonar o producción de sustancias proinflamatorias.

Óxido nítrico inhalado (NOi). SAM severo se asocia frecuentemente con HPP, resultando en hipoxemia severa. RCT han demostrado que la terapia con NOi disminuye la necesidad de ECMO y mortalidad. Idealmente, promovemos su uso precoz cuando el IO > 15 y muchas veces junto con

VAFO, lo que se ha asociado con mejores resultados (ver Capítulo 44: *Óxido nítrico inhalatorio*).

Surfactante. Existe evidencia de consumo e inactivación del surfactante. Existen estudios con uso de surfactante exógeno en SAM. En ellos se ha demostrado una mejoría en la oxigenación y una disminución estadísticamente significativa en la necesidad de ECMO, sin embargo, no se ha conseguido reducir la mortalidad. En un reciente estudio multicéntrico chileno, demostramos que el uso precoz y combinado de surfactante más NOi en RN con falla respiratoria hipóxica mejoró la oxigenación y disminuyó la necesidad de ECMO o muerte en ellos, gran parte de ellos tenían SAM. Otros investigadores han evaluado tratar SAM con soluciones diluidas de surfactante, como lavado, para remover meconio residual de la vía aérea. Si bien han mostrado mejorías en la oxigenación, no han demostrado efectos importantes como en el requerimiento de ECMO o muerte.

Antibióticos. El uso prenatal en la madre durante el trabajo de parto cuando se diagnostica presencia de meconio en líquido amniótico no reduce las complicaciones neonatales. En el RN con SAM su uso es controversial, ya que estudios controlados, que evalúan su uso profiláctico, no demuestran beneficios si no hay factores de riesgo perinatal. Sin embargo, es frecuente que sea utilizado por la dificultad para descartar una infección pulmonar en un RN gravemente enfermo y porque existe evidencia de que la presencia de meconio en la vía aérea facilita el crecimiento bacteriano. Es importante si se decide usar en forma profiláctica, este se descontinúe si uso de los hemocultivos resultan negativos.

Corticoides. Revisión Cochrane 2003 no demostró diferencias en mortalidad con su uso. Desde entonces, 2 RCT mostraron disminución en duración de oxigenoterapia y hospitalización. Corticoides podrían ser beneficiosos en SAM severo con edema pulmonar, vasoconstricción pulmonar e inflamación. En la actualidad, no hay evidencia para proponer su uso de rutina.

ECMO. Como último recurso, cuando los pulmones y el corazón no son capaces de mantener una adecuada oxigenación y ventilación, se pueden soportar a través de una membrana de oxigenación/circulación extracorpórea (ECMO). Esta técnica, más que un tratamiento es más bien un método de soporte mediante el cual el paciente es mantenido con vida mientras los pulmones y su vasculatura se recuperan (ver Capítulo 45: *Oxigenación con membrana extracorpórea*). El ECMO se ha utilizado en forma exitosa en miles de niños con SAM e HPP; y a pesar de que en esta terapia se selecciona a los RN más enfermos, para los casos de SAM la sobrevida es del 88% tanto en los registros de la *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) como resultados locales en Universidad Católica de Chile. Varios estudios han demostrado que el ECMO es más efectivo y tiene mejor sobrevida que la terapia convencional en niños con HPP severa. El uso de ECMO debe ser indicado en casos de SAM con HPP severa, pero reversible, en los cuales la terapia convencional y el uso de VAFO y/o NOi han fallado, con un IO > 40. Algunos autores lo recomiendan en pacientes que persistan con un IO > 25 después de 72 h de tratamiento con VAFO y/o NOi.

Terapias futuras. Estudios recientes en modelos animales de SAM han mostrado que el uso de N-acetilcisteína sola o en combinación con surfactante, previene y disminuye el daño inflamatorio y oxidativo causado por la presencia de meconio. Estamos a la espera de los resultados de estudios clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

ACOG Committee Obstetric Practice. ACOG committee opinion number 346, October 2006: amnioinfusion does not prevent meconium aspiration syndrome. Obstetrics and Gynecology 2006; 108:1053.

Basu S, Kumar A, Bhatia B. Role of antibiotics in meconium aspiration syndrome. Annals of Tropical Paediatrics 2007; 27:107-13.

Basu S, Kumar A, Bhatia D. Role of steroids on the clinical course and outcome of meconium aspiration syndrome-a randomized controlled trial. J Trop Paediatr 2003; 53:331-37.

Chettri S, Adhisivam B, Bhat BV. Endotracheal Suction for Nonvigorous Neonates Born through Meconium Stained Amniotic Fluid: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr 2015; 166:1208-13.

Clark RH, Kueser TJ, Walker MW *et al.* Low dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. New Engl J Med 2000; 342:469-474.

Dargaville P, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: Incidence, risk factors, therapies and outcome. Pediatrics 2006; 17:1712-21.

El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants (review). Cochrane Database Syst Rev 2014, 14; (12):CD002054. doi:10.1002/14651858.

González A, Casanueva P. Síndrome aspirativo de meconio. En: Tapia JL, González A. Neonatología. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

Haakonsen P, Castellheim A, Saugstad O. Meconium Aspiration Syndrome: Possible Pathophysiological Mechanisms and Future Potencial Therapies. Neonatology 2015; 107: 225-30.

Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2013, 30;(4):CD003486. doi: 10.1002/14651858.

Hofer N, Jank K, Strenger V *et al.* Inflammatory Indices in Meconium Aspiration Sydrome. Pediatric Pulmunology 2016; 51:601-609.

Hussain A, Yakoob Y, Imdad A, Bhutta A. Elective induction for pregnancies at or beyounf 41 weeks of gestation and its impact on stillbirths: a systematic review with meta-analysis. BMC Public Health 2011; 11:S5.

Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF. Randomized multi-center trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1997; 131:155.

Kopincova J, Calkovska A. Meconium induced inflammation and surfactant inactivation: specifics of molecular mechanisms. Pediatr Res 2016; 79:514-21.

Kopincova J, Mokra D, Mokolka P. N-Acetylcystine advancement of surfactant therapy in experimental meconium Aspiration Syndrome: Possible mechanisms. Physiological Res 2014; 63:S629-S642.

Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI *et al.* Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group. J Pediatr 1998; 132:40-47.

Nangia S, Sunder S, Biswas R, Saili A. Endotracheal suction in term non vigorous meconium stained neonates-A pilot study. Resuscitation 2016; 105:79-84.

Natarajan CK, Sankar MJ, Jain K *et al.* Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Perinatol 2016; 36:S49-S54.

Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997; 336:597-604.

Siriwachirachai T, Sangkomkamhang U, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. Cochrane Database Syst Rev 2014; (11):CD007772. doi: 10.1002/14651858.

Tocikova L, Mikusiakova H, Pistekova P, Mikolka A. Effects on lung function of small-volume conventional ventilation and high-frequency oscillatory ventilation in a model of meconium aspiration syndrome. Neuroscience & Respiration 2015; 15:51-59.

Vain N, Szyld E, Prudent L, Wiswell T, Aguilar A. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicenter, randomized controlled trial. Lancet 2004; 363:597-602.

Ward M, Sinn J. Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003.

Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J *et al.* Delivery room management of the apparently vigorous meconium stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. Pediatrics 2000; 105:1-7.

Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB *et al.* Part 13: Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015; 132(2):S543-S560.

BRONCONEUMONÍA NEONATAL

S. Urzúa B. • J. Fabres B.

31

El pulmón es el órgano que con mayor frecuencia se compromete en infecciones que se manifiestan durante las primeras 24 h de vida. Es así como el 90% de las infecciones que llevan a la muerte, están acompañadas de compromiso respiratorio.

El feto y el RN tienen características propias que los hacen más susceptibles de desarrollar una bronconeumonía (BNM), por menor diámetro del árbol bronquial, poco desarrollo del epitelio ciliar respiratorio, un menor número de macrófagos, bajos niveles de IgM, complemento y opsoninas, y disminución global de la inmunidad celular y humoral, especialmente en prematuros.

La incidencia de BNM en el RN de término es de menos del 1%, pero en el RN de pretérmino aumenta a más del 10%. Estas cifras varían dependiendo de las condiciones locales de cada UCI neonatal y es mayor en los estratos socioeconómicos bajos, debido a la mayor promiscuidad, menor higiene y mayor incidencia de corioamnionitis. En un estudio colaborativo, el uso de antibióticos profilácticos en ruptura prematura de membranas (RPM), redujo la incidencia de neumonía connatal del 7% al 2,9% y desde que se implementaron las estrategias de prevención y profilaxis para SGB, la sepsis precoz y la BNM han disminuido desde 1,8 a 0,3 por 1.000 RNV. Dependiendo de la edad de presentación, se puede clasificar en precoz (< 7 días) o tardía (> 7 días).

La BNM connatal se produce por transmisión de un agente causal desde la madre al recién nacido (RN), ya sea por vía hematógena, transplacentaria, ascendente o durante el parto, resultando generalmente en un mortinato o en una muerte neonatal durante las primeras 24 h de vida, si no es tratada. La causa más frecuente es el Estreptococo Grupo B (SGB), aunque puede ser secundaria a otras bacterias como *Listeria* y *E. coli*; virus como CMV, Adenovirus, enterovirus y otros agentes infecciosos como Toxoplasmosis y *Treponema pallidum*, entre otros.

Los casos de BNM más tardía se transmiten en forma horizontal o pueden ser una complicación de infecciones asociadas a atención de salud si el RN se encuentra hospitalizado. En estos casos, es de mejor pronóstico y acompaña a una enfermedad sistémica. Los RN que adquieren la neumonía estando en su casa, generalmente son de causa viral, aunque también hay bacterias y hongos que pueden provocarla. La neumonía por *Chlamydia trachomatis* se presenta más tardíamente, entre las 4 y 12 semanas de vida y puede existir el antecedente de conjuntivitis entre el 5 y 14 día de vida. El patrón radiológico es difuso, hay eosinofilia y el tratamiento requiere uso de macrólidos. *Bordetella pertussis* también es causante de neumonía y muchas veces los síntomas pueden no incluir la tos característica y presentarse como una crisis de cianosis o apneas.

FACTORES DE RIESGO

Maternos: RPM, infección materna previa, colonización vaginal patológica (estreptococo Grupo B, *Listeria*, *E. coli*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, herpes, *Candida*, Gonococo) y corioamnionitis.

Recién nacido: características anatómicas e inmunológicas propias, trauma de la vía aérea por intubaciones repetidas, prolongadas y aspiraciones profundas e intubación prolongada.

CUADRO CLÍNICO

La dificultad respiratoria en las infecciones de adquisición connatal aparece generalmente dentro de las primeras 72 horas de vida y tiende a agravarse progresivamente. Las de tipo nosocomial son más tardías.

Los síntomas fundamentales son polipnea, quejido y cianosis, que se agravan rápidamente en ausencia de tratamiento. Las apneas precoces son sugerentes de infección connatal, en especial si el RN es mayor de 35 semanas de edad gestacional. La retracción puede no ser muy marcada en las primeras horas de vida, acentuándose a medida que se compromete la distensibilidad pulmonar. Los crépitos y disminución del murmullo pulmonar, característicos del lactante, no son patognomónicos de bronconeumonía en el recién nacido. La BNM neonatal puede progresar y ser causa de hipertensión pulmonar persistente.

Los síntomas y signos se asemejan a otras enfermedades respiratorias del período neonatal, configurando parte del diagnóstico diferencial del síndrome de dificultad respiratoria del RN. Otros signos no respiratorios son letargia, rechazo alimentario o mala tolerancia, hipotermia o fiebre y signos de compromiso cardiovascular: mala perfusión, taquicardia e hipotensión.

El diagnóstico se debe plantear en un RN que desarrolla dificultad respiratoria, con los siguientes antecedentes o hallazgos:

- Infección materna y/o RPM.
- Antecedentes de colonización vaginal patológica.
- Líquido amniótico con meconio o mal olor.
- Presencia de acidosis metabólica y/o *shock*.
- Agravamiento clínico o falta de respuesta a la ventilación
- La presencia de una hipertensión pulmonar persistente sin una etiología clara debe hacer sospechar a un Estreptococo Grupo B (EGB) como agente causal.

EXÁMENES

Radiografía de tórax. Revela áreas de infiltración pulmonar, generalmente con un patrón de condensación bilateral o aparecer "blanqueamiento" pulmonar difuso con o sin derrame pleural asociado. Estas imágenes de atelectasia y broncograma aéreo pueden ser indistinguibles de una enfermedad de membrana hialina (EMH). También la radiografía puede imitar el patrón de una aspiración masiva de meconio. En este último caso, existirá el antecedente de presencia de meconio en el líquido amniótico y las imágenes se resolverán más rápidamente que en una bronconeumonía.

Cultivos. El hemocultivo es fundamental para confirmar la presencia de sepsis que casi siempre acompaña a la BNM del RN, aunque la sensibilidad de los hemocultivos puede ser baja, especialmente si la madre y/o el RN han recibido antibióticos. Puede ser de utilidad el cultivo cuantitativo de secreción traqueal, idealmente tomado con técnica estéril al intubar al paciente o posteriormente, instilando 1 mL de SF y aspirando en un medio de cultivo universal. Recuentos únicos mayores a 100.000 ufc son orientadores al agente causal y permitirá el uso del antibiótico más apropiado.

Hemograma. Puede mostrar leucocitosis o leucopenia con desviación a izquierda; pero estos cambios pueden también aparecer en casos de asfixia perinatal o en otras situaciones de estrés. Más allá de la primera semana de vida, los cambios en el hemograma son más específicos de infección.

Gases en sangre. Revelan hipoxemia y retención de CO_2 cuando aparece insuficiencia respiratoria.

TRATAMIENTO

El tratamiento se debe iniciar tan pronto se plantea la posibilidad del diagnóstico.

Medidas generales. Mantener un ambiente térmico neutral, controlar balance hidroelectrolítico y ácido-base, monitorizar FC, FR y presión arterial. Evaluar coagulación, glicemia y hematocrito.

Manejo respiratorio. En el manejo ventilatorio se aplican los principios propios del tratamiento de insuficiencia respiratoria, empleando oxigenoterapia y ventilación mecánica de acuerdo con gases en sangre y signos clínicos. El uso de surfactante y de ventilación de alta frecuencia están indicados en caso de insuficiencia respiratoria grave. Si se agrega hipertensión pulmonar se procede de acuerdo con el Capítulo 33: *Hipertensión pulmonar persistente*.

Antibióticos. El esquema antibiótico depende de la epidemiología de la unidad de Neonatología, y debe cubrir un espectro lo más amplio posible, como si se tratara de una sepsis (Capítulo 24: *Infecciones bacterianas en el recién nacido*). En nuestra unidad, en los casos en que se sospecha BNM connatal, el esquema de elección es ampicilina y gentamicina; en BNM tardía de pacientes hospitalizados, el esquema de primera línea es cloxacilina y amikacina. Los antibióticos se deben administrar siempre por vía intravenosa y mantener por un período de tiempo según el agente y la respuesta al tratamiento. Se recomienda al menos 7 a 10 días para BNM causadas por cocáceas Gram (+) y 10 a 14 días para aquellas causadas por bacilos Gram (−). En infecciones por agentes atípicos, se recomienda entre 14 a 21 días de tratamiento.

NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

Se define neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) a toda aquella que se produce luego de 48 horas o más de iniciada la ventilación. Constituye una de las infecciones asociadas a atención en salud (IAAS) más frecuentes en los recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal, alcanzando tasas de entre 5 y 50 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica invasiva. Esta incidencia es mayor en recién nacidos de extremo bajo peso de nacimiento (menores de 1.000 gramos) lo cual implica un aumento significativo de la morbilidad, mortalidad y costos de hospitalización en este grupo etario. Se describen incidencias del 8,1% al 57% de los pacientes hospitalizados y conectados a VM en las diferentes series. En Chile, el Ministerio de Salud reporta incidencias de 8,1 y 5,3 por 1.000 días de ventilación mecánica para los años 2011 y 2012, respectivamente.

El consenso chileno publicado en el 2011, entrega recomendaciones sobre el diagnóstico de NAVM en adultos y pediatría. Algunas de ellas son:

- Uso de métodos microbiológicos cuantitativos ante la sospecha de NAVM.
- Uso de técnicas no invasoras, por su fácil implementación y menor costo.
- Recuentos sobre ≥ 10^6 ufc/mL sugieren, con mayor probabilidad, un agente causal.

- En pediatría la utilidad de métodos microbiológicos cuantitativos puede ayudar a descartar el diagnóstico de NAVM, permitiendo el estudio de causas alternativas, diseñar pautas empíricas iniciales de tratamiento con la información reunida y ajustar la terapia antimicrobiana.

Dentro de los factores de riesgo descritos para desarrollar NAVM en el período neonatal están: reintubaciones, hospitalizaciones prolongadas, peso < 2.500 g, EG < 37 semanas, uso de nutrición parenteral prolongada, DBP, transfusiones y alimentación enteral.

Actualmente para diagnosticar NAVM, el paciente **debe estar en VM o haberlo estado las 48 h previas** y que cumpla los siguientes criterios:

Presencia de los dos siguientes síntomas y signos:

- Signos de deterioro respiratorio clínico: apneas, taquipnea, bradicardia, aumento de sus requerimientos de oxígeno y/o ventilación, tos, *rencus* o sibilancias.
- Radiografía de tórax con imágenes pulmonares nuevas, condensación, cavitación y/o derrame pleural.

Y, al menos 1 de los siguientes:

- Aumento de secreciones respiratorias
- Aparición de secreción purulenta
- Coincide con hemocultivo positivo sin otro foco aparente
- Cultivo traqueal (+) a patógeno con recuento > 100.000 ufc
- Agente viral aislado en secreciones respiratorias
- Evidencia histopatológica de neumonía.

Estos criterios están actualmente en revisión, pero pueden orientar a un manejo apropiado del RN.

El tratamiento empírico deberá cubrir los agentes causales de infección más frecuentes de cada unidad y podrá ajustarse según el resultado del cultivo.

BIBLIOGRAFÍA

CDC/NHSN. Protocol corrections. Clarification and Additions Ventilator-Associated Pneumonia events. 2013.

Cernada M. Brugada M. Golombek S. Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. Neonatology 2014; 105(2):98-107.

Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005; 90:F211-F19.

Edwards M. Postnatal bacterial infections. En: Martin R, Fanaroff A, Walsh M. Neonatal-perinatal medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006.

Fica A. Cifuentes M. Hervé B. Actualización del Consenso "Neumonía asociada a ventilación mecánica". Rev Chil Infectol 2011; 28:130-51.

Foglia E. Dawn Meier M. Elward A. Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit Patients. Clin Microbiol Rev 2007; 20(3):409-25.

Indicadores de referencia nacional de infecciones asociadas a atención en salud (IAAS). Ministerio de Salud, Chile. Accedido en: http://www.minsal.cl

Jones AJ. Starling L. Keith T. Nicholl R. Seale A. When pneumonia does not respond to antibiotics: a challenging neonatal diagnosis. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2014; 99:221-30.

Katamaya Y. Minami H. Enomoto M *et al.* Usefulness of Gram staining of tracheal aspirates in initial therapy for ventilator associated pneumonia in extremely preterm neonates. J Perinatol 2010; 30:270-274.

Mercer BM: Miodovnik M. Thurnau G. Goldenberg R *et al.* Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human development. Maternal-Fetal Medicine Units Network. JAMA 1997; 278:989-995.

Miller M. Fanaroff A. Martin R. Respiratory disorders in preterm and term infants. En: Martin R, Fanaroff A, Walsh M. Neonatal-perinatal medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006.

Naeye RL. Dellinger WS. Fetal and maternal features of antenatal bacterial infeccions. J Pediatr 1971; 79:733.

Pramanik AK. Rangaswamy N. Gates T. Neonatal respiratory distress: a practical approach to its diagnosis and management. Pediatr Clin North Am 2015; 62: 453-69.

Remington JS. Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2011.

Reuter S. Moser C. Baack M. Respiratory distress in the newborn. Pediatr Rev / Am Acad Pediatr 2014; 35:417-28.

Robertson NR. Pneumonia. En: Greenough A, Roberton C, Milner A. Neonatal respiratory disorders. New York: Oxford University Press Inc, 1996.

Schelonka R. Freij B. McCracken G. Bacterial and fungal infections. En: MacDonald M, Seshia M, Mullet M. Avery's Neonatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2005.

Tan B. Zhang F. Zhang X *et al.* Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies. Europ J Pediatr 2014; 173(4):427-434.

HEMORRAGIA PULMONAR

J. KATTAN S. • Á. GONZÁLEZ M.

32

DEFINICIÓN E INCIDENCIA

Se define hemorragia pulmonar (HP) como un sangramiento agudo a nivel pulmonar caracterizado por presencia de fluido hemorrágico (rojo fresco) espontáneo o al aspirar el tubo endotraqueal, boca o nariz, asociado a un deterioro respiratorio agudo con un aumento de los requerimientos de oxígeno y/o de soporte ventilatorio. La hemorragia pulmonar es un hecho no muy frecuente en el recién nacido. Hasta principios de los años noventa se describía como un evento terminal en RN muy graves, usualmente en prematuros pequeños para la edad gestacional y asfixiados, sin embargo, después de la introducción de la terapia con surfactante ha aumentado especialmente en los prematuros de muy bajo peso con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Es un hallazgo frecuente en las autopsias de RN, con una incidencia reportada de hasta el 80% de las autopsias de prematuros extremos. La incidencia de HP clínica es variable en las distintas series reportadas, dependiendo de los criterios usados para definirla y de la población de recién nacidos reportada: varía entre 1 y 12 por cada 1.000 nacidos vivos generales, y entre el 2% y el 12% de los RN de muy bajo peso con SDR tratados con surfactante (Figura 32-1).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La HP ocurre generalmente en los primeros días de vida en los RN manejados en ventilación mecánica. Más del 90% de las HP ocurren dentro de las primeras 72 h de vida y en dos tercios de los casos la hemorragia es primariamente alveolar (Figura 32-2). Ha sido asociada a una amplia gama de factores predisponentes, incluyendo prematurez, enfermedad de membrana hialina, intubación al nacer, *ductus* arterioso persistente moderado a grande, transfusiones, asfixia, sepsis, toxicidad por oxígeno, retardo de crecimiento intrauterino, aspiración masiva, embolia pulmonar masiva, hipotermia severa, cardiopatías congénitas, malformaciones arteriovenosas pulmonares, coagulopatías, enfermedad hemolítica grave por RH, enfermedades autoinmunes pulmonares, hemosiderosis pulmonar idiopática, hiperamonemias y es, a menudo, asociada a injuria del sistema nervioso central, como hemorragia intracraneana y asfixia. Se produce, también HP en el 5% de los RN tratados en oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

El uso de surfactante exógeno está asociado a una mayor incidencia de HP clínica, entre 2% y 12% de distintas series reportadas. El mejoramiento agudo de la función pulmonar posterior al uso de surfactante reduce la resistencia vascular pulmonar, lo que aumenta el cortocircuito de izquierda a derecha a través de un *ductus* abierto e incrementa en forma súbita el flujo pulmonar gatillando la HP. Esta asociación aumenta a menor peso de nacimiento y edad gestacional, en especial entre los prematuros extremos de 23 a 25 semanas, en parto vaginal, con bajo puntaje de Apgar, en el sexo masculino, en la presencia precoz de *ductus* con cortocircuito de izquierda a derecha, y con hipotensión arterial que requiera apoyo vasoactivo. Este riesgo es bajo, comparado con los beneficios del uso de surfactante. Los problemas de coagulación exacerban la hemorragia, pero en general no la causan. Es interesante señalar que existe evidencia reciente preliminar que demuestra que el surfactante dificulta la coagulación *in vitro*.

Los mecanismos principales que conducen a la HP son:

1) Aumento de la presión capilar pulmonar ya sea por el mayor flujo de izquierda a derecha por el *ductus* arterioso o por falla aguda del ventrículo izquierdo (asfixia, cardiopatías).
2) Daño de la membrana alvéolo-capilar (hipoxia-isquemia, endotoxinas, sepsis, oxígeno) esto está favorecido por la prematurez.
3) La disminución de la presión oncótica plasmática (hidrops fetal).

Estos factores aumentan la permeabilidad a los glóbulos rojos y proteínas, por lo que la HP puede ser considerada como una forma extrema de edema pulmonar de alta permeabilidad. En la mayoría de los casos el contenido de la HP es edema hemorrágico y no sangre total.

Figura 32-1. Incidencia de enfermedad de membrana hialina (EMH) y hemorragia pulmonar (HP) en 151 recién nacidos prematuros menores de 1.500 g. Unidad de Neonatología, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, 1998-2000

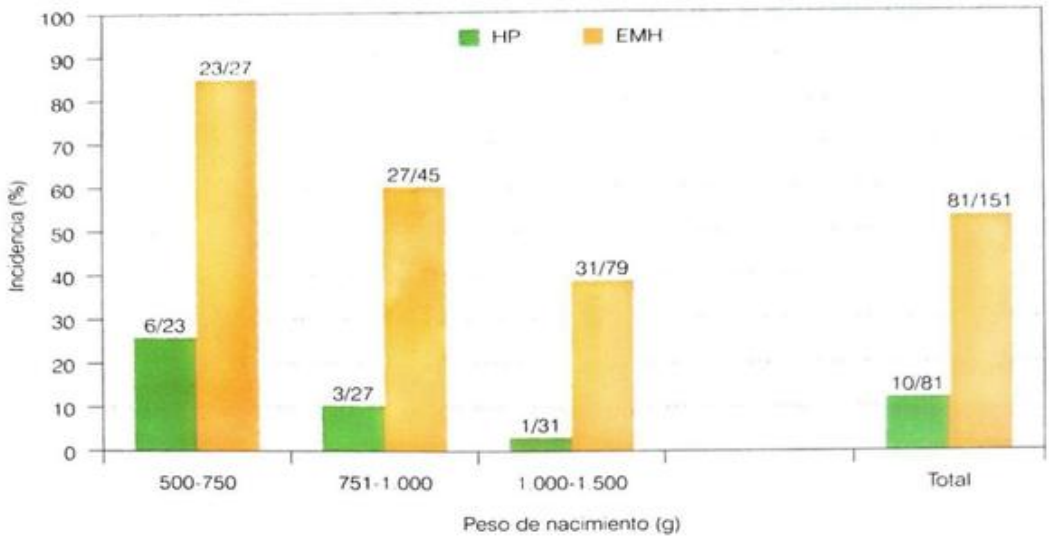
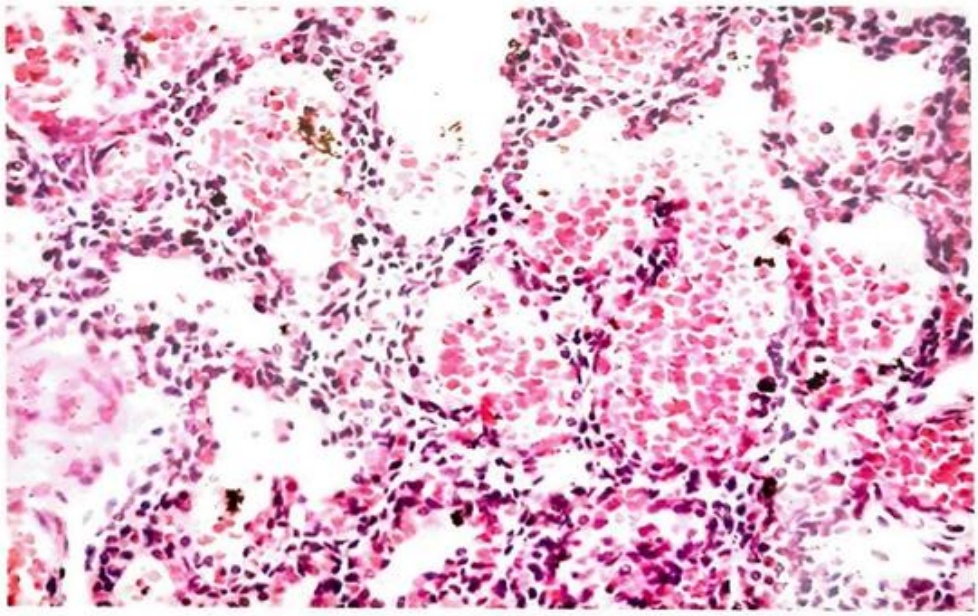


Figura 32-2. Hemorragia pulmonar alveolar en un recién nacido prematuro extremo. Microfotografía gentileza de la Dra. Adriana Castiblanco G., Departamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile.



DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sustenta en la presencia de fluido hemorrágico (rojo fresco) espontáneo o al aspirar el tubo endotraqueal, boca o nariz, asociado a un deterioro respiratorio agudo con un aumento de los requerimientos de oxígeno y/o de soporte ventilatorio. En la Rx de tórax que es inespecífica habitualmente hay aparición de nuevas opacidades uni o bilaterales, acompañadas de broncograma aéreo. Cuando se evidencia hemorragia confluente en al menos dos lóbulos pulmonares se denomina HP masiva. La presentación más frecuente es en un prematuro extremo (habitualmente < 750 g), que cursando con un síndrome de dificultad respiratoria moderado a severo, ha tenido una mejoría luego de la administración de surfactante y sufre un deterioro agudo algunas horas después. En la mayoría de los casos hay signos de un *ductus* arterioso persistente asociado si se ha buscado en las horas previas al sangramiento. Una vez producido el sangramiento el RN se deteriora y, como consecuencia de ello, muchas veces la presión de arteria pulmonar sube disminuyendo el cortocircuito a través del *ductus*, lo que lo hace menos evidente. Sin embargo, en la mayoría de los casos se evidencia en la ecocardiografía.

La HP masiva se caracteriza por cianosis y deterioro respiratorio súbito, acompañado de signos de *shock* y aparición de sangre fresca por el tubo endotraqueal. La Rx de tórax muestra infiltrados difusos bilaterales. Si realizamos un hematocrito del fluido hemorrágico aspirado del TET es al menos 15 a 20 puntos menor que el de la sangre circulante.

Aquellos casos de HP confinadas al espacio intersticial son más difíciles de diagnosticar, ya que el sangramiento hacia el espacio alveolar está ausente o es menor y habitualmente algo terminal. En algunos casos esto solo se evidencia en la autopsia. Lo característico es que se trate de niños con problemas respiratorios muy graves con infiltrados difusos y frecuentemente signos de enfisema intersticial en los que ocurre un deterioro respiratorio progresivo, que se atribuye a otras causas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HP comprende: (1) vía aérea permeable para permitir la ventilación, mediante aspiración prudente; (2) uso de una adecuada presión media de vía aérea y aumento de la presión positiva de final de espiración (PEEP) para evitar el colapso pulmonar y disminuir la salida de líquido intersticial hacia el alvéolo; la ventilación de alta frecuencia ha demostrado una rápida y dramática mejoría de la oxigenación; (3) evitar el uso de gran cantidad de fluidos, porque en la mayoría de los casos el RN no ha perdido gran volumen, lo que aumentaría la presión auricular izquierda y el edema pulmonar hemorrágico; preferir el uso de glóbulos rojos concentrados, en infusión lenta, una vez estabilizada la situación pulmonar; (4) evaluación de la coagulación y administración de vitamina K, plaquetas, plasma fresco congelado o crioprecipitados, según corresponda en cada caso; (5) tratamiento oportuno del *ductus*; (6) otras medidas como el uso intratraqueal rápido de epinefrina diluida mediante una sonda y el uso de factor VII activado recombinante están reportadas como beneficiosas aún sin una adecuada evidencia.

Varios estudios retrospectivos y un estudio reciente controlado randomizado demuestran que la administración de surfactante en RN con HP mejora el índice de oxigenación, la gradiente arterial/alveolar de oxígeno y la ventilación, por lo cual esta pareciera ser una alternativa terapéutica beneficiosa (aunque parezca paradojal).

El tratamiento profiláctico con indometacina, en prematuros extremos de alto riesgo como lo son aquellos RN < 1.000 g con enfermedad de membrana hialina, ha demostrado reducir la incidencia de HP al disminuir la incidencia de *ductus* arterioso sintomático.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de varios factores, pero en especial del grado de prematurez y de la causa de la HP, sin embargo, en muchos casos es un evento catastrófico con alta mortalidad. En las diferentes series la mortalidad varía entre el 33% y el 75% de los casos. La mortalidad es mayor a menor peso y edad gestacional. Tomaszewska y cols. describen el 50% de mortalidad global en prematuros de menos de 1.500 g con HP, pero entre lo < 750 g fue de 71%, entre 750 g y 999 g fue del 61% y el 17% entre 1.000 g y 1.500 g. Mientras que en RN con HP asociada a ECMO es del 55%. Respecto a morbilidad a largo plazo entre los sobrevivientes los datos no son muy claros: algunas series reportan mayor incidencia de DBP, convulsiones y leucomalacia periventricular, pero en globo no existe una mayor proporción de niños con alteraciones en el neurodesarrollo, sin embargo, en las series reportadas la mayoría de los casos más graves fallecieron, lo que dificulta su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

AlKharfy TM. High-frequency ventilation in the management of very-low-birth weight infants with pulmonary hemorrhage. Am J Perinatol 2004; 21:19-26.

Bancalari E, Claure N, González A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. Biol Neonate 2005; 88:192-201.

Braun KR, Davidson KM, Henry M, Nielsen HC. Severe pulmonary hemorrhage in the premature newborn infant: analysis of presurfactant and surfactant eras. Biol Neonate 1999; 75:18-30.

Chen YY, Wang HP, Lin SM *et al.* Taiwan Premature Infant Development Collaborative Study Group. Pulmonary hemorrhage in very low-birthweight infants: risk factors and management. Pediatr Int 2012; 54(6):743-47.

Clyman RI, Jobe A, Heymann M, Ikegami M *et al.* Increased shunt through the patent ductus after surfactant replacement therapy. J Pediatr 1982; 100:101-07.

Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): ECMO Registry of the ELSO, Ann Arbor, Michigan. Diciembre 2015.

Ferreira C, Carmona F, Martínez F. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. J Pediatr (Rio J) 2014; 90:316-22.

Finer NN. Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome. Paediatr Respir Rev 2004; 5 Suppl A:S289-297.

Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. Pediatrics 1994; 94:719-23.

González A, Hummler H, Sosenko I *et al*. Surfactant administration, patent ductus arteriosus and pulmonary hemorrhage in infants < 1000 g. Pediatr Res 1994;35:227A.

Ko SY, Chang YS, Park WS. Massive pulmonary hemorrhage in newborn infants successfully treated with high frequency oscillatory ventilation. J Korean Med Sci 1998; 13:495-99.

Lin XZ, Lai JD, Lv M *et al*. Clinical efficacy of high-frequency oscillatory ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of neonatal pulmonary hemorrhage. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2015; 17(4):345-49.

Pappas M, Sarnaik A, Meert K *et al*. Idiopathic pulmonary hemorrhage in infancy, clinical features and management with high frequency ventilation. Chest 1996; 110: 553-55.

Pappin A, Shenker N, Hack M, Redline RW. Extensive intraalveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. J Pediatr 1994; 124:621-26.

Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. Pediatrics 1995; 95:32-36.

Poralla C, Hertfelder H, Oldenburg J *et al*. Treatment of acute pulmonary haemorrhage in extremely preterm infants with recombinant activated factor VII. Acta Paediatr 2010; 99:298-300.

Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. J Pediatr 1993; 123:603-610.

Scholl JE, Yanowitz TD. Pulmonary hemorrhage in very low birth weight infants: a case-control analysis. J Pediatr 2015; 166(4):1083-84.

Strauss T, Rozenzweig N, Rosenberg N *et al*. Surfactant impairs coagulation in-vitro: a risk factor for pulmonary hemorrhage? Thromb Res. 2013; 132(5):599-603.

Tomaszewska M, Stork E, Minich N *et al*. Pulmonary hemorrhage: Clinical course and outcomes among VLBW infants. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153:715-21.

Wang H, Du LZ, Tang J *et al*. Clinical efficacy of preferred use of high-frequency oscillatory ventilation in treatment of neonatal pulmonary hemorrhage. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2015; 17(3):213-16.

Yen TA, Wang CC, Hsieh WS *et al*. Short-term outcome of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants. Pediatr Neonatol 2013; 54(5):330-34.

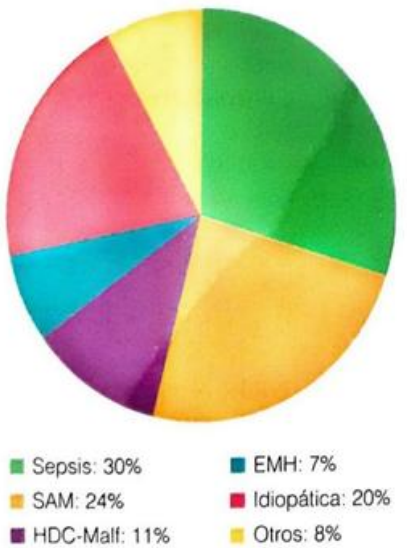
HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE

33

Á. González M. • M. Luco I.

La hipertensión pulmonar persistente (HPP), descrita inicialmente como circulación fetal persistente, es un síndrome clínico grave caracterizado por una transición anormal de la circulación fetal a la neonatal, persistiendo la presión y resistencia vascular pulmonar (RVP), marcadamente elevadas. Esto determina la persistencia de los cortocircuitos de sangre poco oxigenada de derecha a izquierda, a través del *ductus* arterioso y foramen oval, de modo que el flujo vascular pulmonar se mantiene muy bajo. Todos estos eventos llevan a una alteración en la relación ventilación-perfusión, produciendo hipoxemia severa y mantenida en el recién nacido (RN). Este síndrome, si bien puede darse en forma aislada (idiopática o primaria), generalmente acompaña a varias enfermedades cardiorrespiratorias del neonato, entre las que destacan: aspiración de meconio, asfixia, bronconeumonía, membrana hialina, hipoplasia pulmonar y hernia diafragmática (la Figura 33-1 ilustra las causas más frecuentes). Esta es una de las principales causas de muerte y morbilidad en RN de término: su incidencia es de aproximadamente 1 por cada 500 nacidos vivos y su mortalidad varía entre el 4% y el 33% de los casos en diferentes series publicadas.

Figura 33-1. Principales causas HPP en una serie de 3277 RN.
Adaptado de: Steurer M y cols. Pediatrics 2017.



Para entender la fisiopatología y el cuadro clínico de esta enfermedad es necesario conocer la fisiología de la circulación pulmonar y los cambios que ocurren en ella al momento de nacer.

FACTORES QUE REGULAN EL TONO VASCULAR PULMONAR

El tono vascular pulmonar está regulado por un complejo balance entre estímulos vasoconstrictores y vasodilatadores; entre ellos existen factores mecánicos (ejemplo: volumen pulmonar) y varios mediadores endógenos, entre los que destacan:

Óxido nítrico - Vía del GMPc. El óxido nítrico (NO) ha sido identificado como uno de los principales mediadores del tono vascular. Es producido por el endotelio vascular, por medio de la conversión de L-Arginina a L-Citrulina por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). Una vez que se produce, difunde rápidamente a las células musculares lisas, produciendo vasodilatación por estimulación de la guanilato ciclasa que aumenta la producción de GMPcíclico (Figura 33-1). Al usar el inhibidor de la óxido nítrico sintetasa L-NAME, Abman y cols. demostraron que el NO juega un papel muy importante en la caída de la presión de arteria pulmonar después de nacer. Por otra parte, el NO inhibe la proliferación de las células musculares lisas vasculares, por lo que deficiencias en su síntesis pueden determinar una proliferación muscular anormal. Este proceso es, a su vez, contrarregulado por la fosfodiesterasa 5 (PDE5) en forma endógena. Una forma de aumentar los niveles endógenos de NO y potenciar su acción es utilizando inhibidores de la PDE5 como el sildenafil.

Prostaglandinas - Vía del AMPc. La mayoría de las prostaglandinas tiene un efecto vasodilatador en la vasculatura pulmonar, con excepción de PGF2α. La más importante es

la PGI2 o prostaciclina, la cual es sintetizada por las células endoteliales y produce vasodilatación activando la adenil ciclasa de las células musculares lisas de los vasos pulmonares, produciendo AMPcíclico que produce vasodilatación (Figura 33-2). Ella juega un papel importante en la caída de la RVP al nacer, ya que estudios en animales, en que se administra indometacina (inhibidor de las prostaglandinas) previo al nacer, han mostrado bloqueo de la caída de la RVP y, por otra parte, los niveles de esta prostaglandina aumentan en los vasos pulmonares al nacer. Este proceso es a su vez contrarregulado por la fosfodiesterasa 3 (PDE3) en forma endógena. Una forma de aumentar los niveles endógenos de AMPc y potenciar su acción vasodilatadora es utilizando inhibidores de la PDE3 como la Milrinona.

Endotelina-1 (ET-1). Ella es sintetizada por las células endoteliales vasculares y es un potente vasoconstrictor que actúa a través de 2 receptores (ET_A y ET_B). La hipoxia estimula la secreción de ET-1 y produce vasoconstricción pulmonar por estimulación del receptor ET_A (Figura 33-2). Por otra parte, bloqueadores de su receptor como el bosentán producen vasodilatación. La ET-1 también participa en la remodelación vascular por su efecto mitogénico. Algunos estudios han demostrado aumento de los niveles plasmáticos de ET-1 en pacientes con HTP severa y estos se correlacionan directamente con el grado de severidad.

Oxígeno. Numerosas observaciones han asociado incrementos en la PaO_2 posnatal con vasodilatación pulmonar. Por otra parte, la hipoxia produce una potente vasoconstricción pulmonar tanto en el feto como después del nacimiento. Aunque los mecanismos no están totalmente aclarados, se ha identificado que el aumento en la PaO_2 al nacer es un potente estímulo para la producción de NO. La hipoxia también es un potente estímulo para la secreción de ET-1, un potente vasoconstrictor pulmonar. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la hiperoxia específicamente si se usan $FiO_2 > 0,5$ o si la $PaO_2 > 100$ mmHg no produce mayor vasodilatación y puede disminuir la respuesta vasodilatadora al NOi. La hiperoxemia promueve la formación de radicales libres de oxígeno que interfieren la función de varias enzimas de la vía del NO y reduce la formación de GMPc.

pH-Acidosis. La acidosis aumenta la RVP y la respuesta vasoconstrictora frente a la hipoxia (Figura 33-3). Por el contrario, aumentos en el pH disminuyen la RVP, especialmente cuando se acerca a 7,6. Los cambios de pH afectan la disponibilidad de calcio para la contracción de la célula muscular lisa vascular, hecho que disminuye con la alcalosis. Los cambios en la RVP son directamente proporcionales a la $PaCO_2$, probablemente secundarios a cambios en pH.

Estrés. Se ha relacionado vasoconstricción pulmonar con estímulos que producen dolor o *disconfort* en el niño (punciones venosas, estímulo táctil, frío, etc.). Esto en parte está dado por aumento de las catecolaminas circulantes, como también por estimulación directa neural alfaadrenérgica de las arterias pulmonares.

Figura 33-2. Esquema de los distintos factores involucrados en la regulación del tono vascular pulmonar. Adaptado de: Lakshminrusimha y cols., 2016.

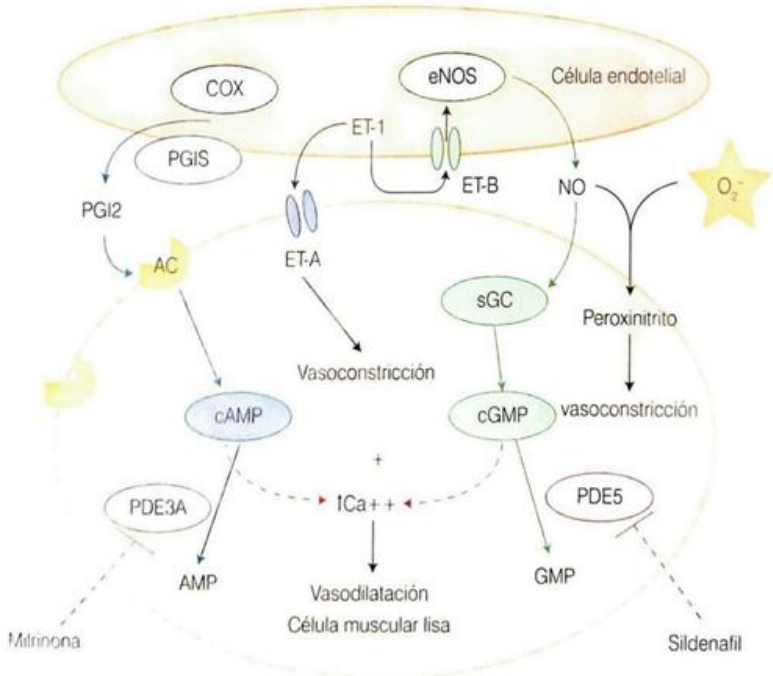


Figura 33-3. Efectos de la hipoxia y acidosis en la resistencia vascular pulmonar. Adaptado de: Rudolph AM, Yuan S, 1966.

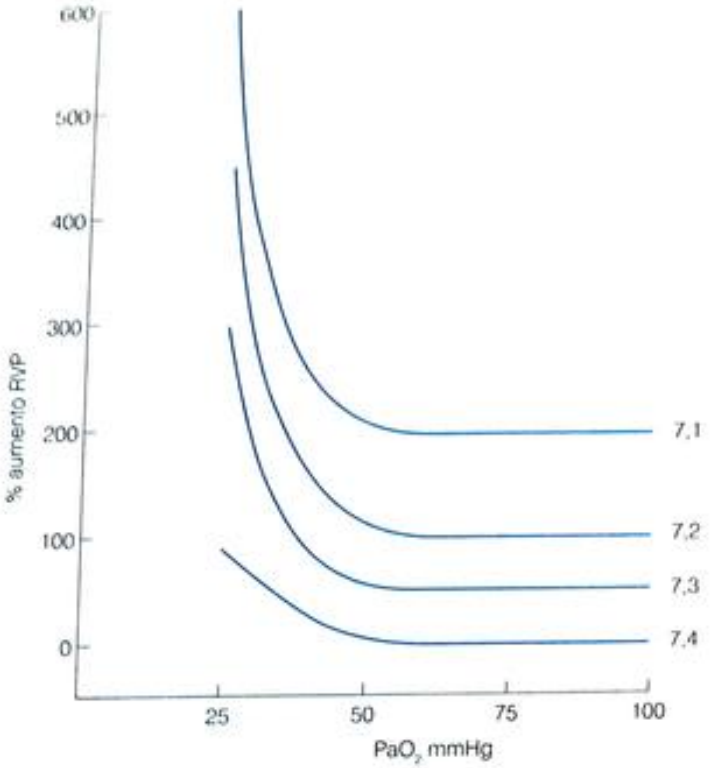
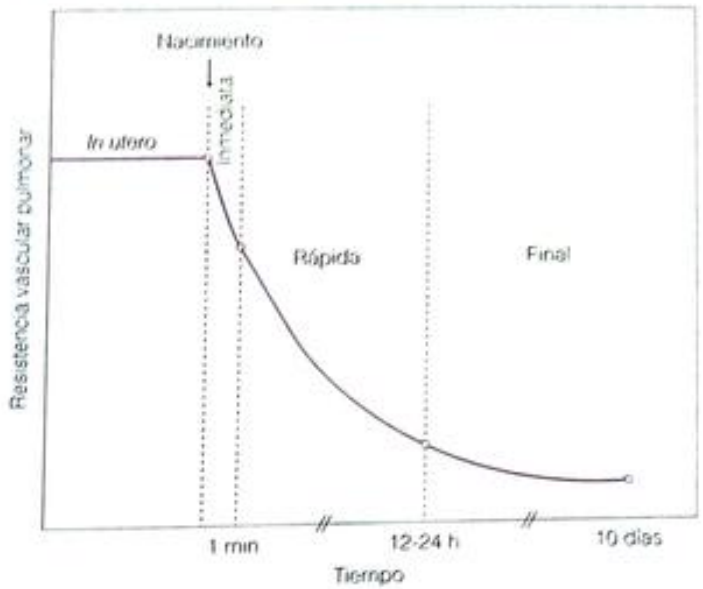


Figura 33-4. Fases de la caída de la RVP después del nacimiento.



FUNCIONAMIENTO DE LA CIRCULACIÓN FETAL

En la vida fetal solo entre el 5% y el 10% del débito cardíaco fluye por los pulmones. El retorno venoso sistémico pasa hacia el lado izquierdo "saltándose" los pulmones a través de dos "cortocircuitos": el foramen oval y el *ductus* arterioso. Diversos estudios han demostrado que el número de vasos sanguíneos por unidad de pulmón aumenta varias veces durante la gestación. Sin embargo, el flujo sanguíneo por unidad de pulmón se mantiene relativamente constante. La explicación de esta limitación al flujo sería por vasoconstricción secundaria a las bajas concentraciones de O_2 a que está expuesta la vasculatura pulmonar. El aumento del tono vascular ocurre principalmente al final de la gestación y estaría modulado por los bajos niveles de oxígeno, baja producción de sustancias vasodilatadoras como PGI_2 y NO, aumento en la producción de sustancias vasoconstrictoras como Endotelina-1 y leucotrienos.

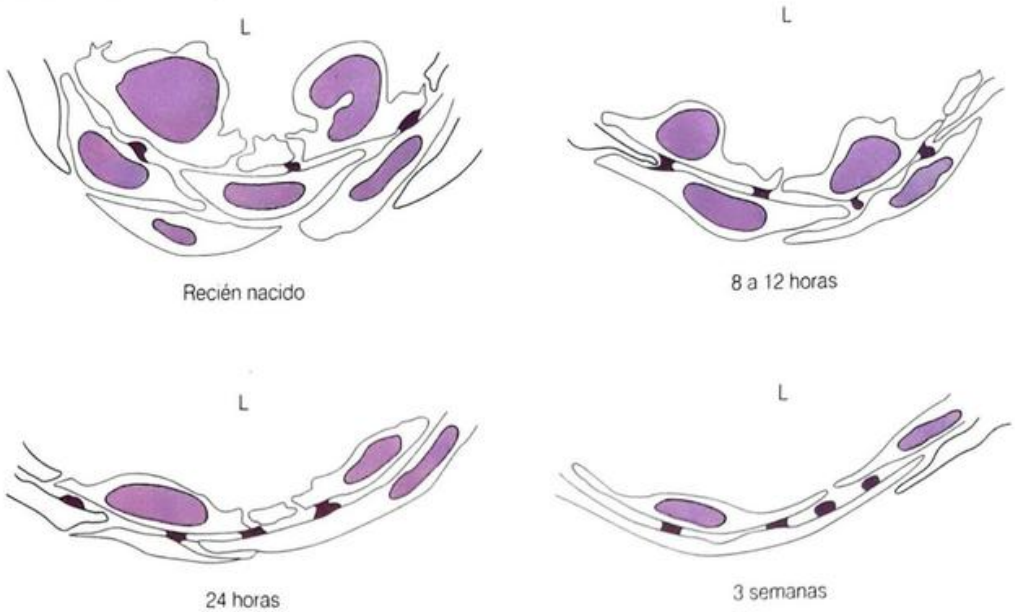
TRANSICIÓN DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR AL NACER

La transición de la circulación fetal a la neonatal pocos minutos después de nacer está caracterizada por un rápido y fuerte descenso de la RVP que lleva a un incremento del flujo sanguíneo pulmonar entre 8 a 10 veces. Este aumento eleva la presión de la aurícula izquierda sobre la de la aurícula derecha, cerrando el foramen oval. Por otra parte, la resistencia vascular sistémica (RVS) aumenta en forma importante, en parte por la remoción del gran lecho vascular que constituye la placenta. En la medida que la RVP se hace inferior a la RVS, el flujo a través del *ductus* arterioso disminuye y se invierte, para luego cerrarse dentro de las primeras horas después del nacimiento. El cierre ductal ocurre por vasoconstricción en respuesta al aumento de la presión de oxígeno y disminución de determinadas prostaglandinas. El fuerte descenso en la RVP después de nacer ocurre en 3 fases (Figura 33-4). Primero, la fase inmediata, debida a la expansión pulmonar que abre vasos pulmonares por un efecto de "tienda" o tracción de sus paredes al expandirse los alvéolos. Segundo, el aumento de la PO_2 alveolar también termina con la vasoconstricción hipóxica. Esto es seguido por la fase rápida, que ocurre dentro de las primeras horas de vida y es debida a un cambio en el balance de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Entre ellos se ha identificado un claro aumento del óxido nítrico y de prostaciclina, los cuales producen vasodilatación. La tercera fase ocurre por remodelación de los vasos: las pequeñas arterias/capilares pulmonares cuyas células se van estirando y adelgazando, perdiendo su sobreposición, lo que permite un mayor aumento del diámetro vascular durante las primeras semanas (Figura 33-5).

CAMBIOS ESTRUCTURALES EN LA VASCULATURA PULMONAR

Estudios histopatológicos en niños fallecidos por HPP demuestran cambios estructurales en la vasculatura pulmonar caracterizados por hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas vasculares en las arterias pulmonares, como también depósito de colágeno y elastina en su matriz extracelular. Al

Figura 33-5. Diagrama de un corte transversal de una pequeña arteria muscular que muestra los cambios en forma y adelgazamiento de las células endoteliales y musculares. L = lumen. Adaptado de: Haworth S, Hall S, Chef M, Allen K, 1987.



existir una hipoxia mantenida, estos cambios se hacen más prominentes mientras mayor sea la duración de ella, aumentando la RVP progresivamente en el tiempo y haciéndose cada vez más refractaria a los agentes vasodilatadores.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HPP

Se han descrito tres grandes mecanismos asociados a HPP:

Adaptación vascular anormal. En estos casos la RVP permanece elevada luego de nacer debido a factores perinatales que producen hipoxemia y/o vasoconstricción pulmonar como asfixia, acidosis, aspiración de meconio, diversas causas de falla respiratoria severa, poliglobulia, etc. La morfología de los vasos pulmonares es inicialmente normal y básicamente lo que ocurre es una falta de vasodilatación pulmonar apropiada después de nacer.

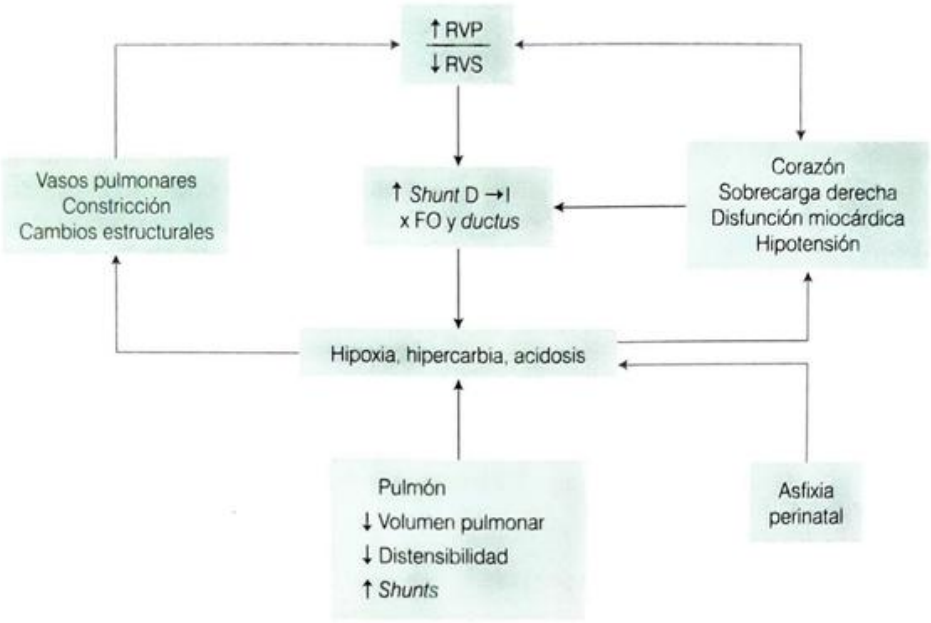
Hipoplasia pulmonar. En ellos la persistencia de una RVP elevada se debe a una hipoplasia de sus vasos. Ejemplos de ello son la hernia diafragmática congénita y el síndrome de Potter. Morfológicamente, se aprecia un menor diámetro y número de vasos. En estos pacientes el grado de hipertensión está directamente relacionado con la severidad de la hipoplasia pulmonar.

Mal desarrollo de los vasos pulmonares. En este grupo los vasos pulmonares tienen una muscularización excesiva que se extiende hacia la periferia e, incluso, puede afectar a las venas. En muchos casos, se puede identificar un factor prenatal que probablemente ha determinado vasoconstricción pulmonar crónica *in utero* y cambios estructurales en la vasculatura. Ejemplo: cardiopatías congénitas con obstrucción del retorno venoso pulmonar, hipoxia crónica *in utero* y uso de dosis altas de antiprostaglandínicos en la madre. Algunos de estos casos son calificados como "idiopáticos" o primarios, ya que no se puede identificar un agente que haya favorecido este mal desarrollo.

Interacciones cardiopulmonares en HPP

Además de los cortocircuitos extrapulmonares, este síndrome se asocia frecuentemente con enfermedades (bronconeumonía, aspiración de meconio y otras) que causan cortocircuitos intrapulmonares e hipoventilación que provocan hipoxemia, hipercarbia y acidosis. Estos factores favorecen la vasoconstricción pulmonar agravando aún más el cuadro. Por otra parte, alteraciones en la contractilidad miocárdica, hipovolemia e hipotensión sistémica frecuentemente observadas como parte o complicación de estas enfermedades, pueden comprometer aún más el delicado balance entre las circulaciones sistémica y pulmonar determinando aumento en los cortocircuitos. Esto lleva a una mayor hipoxemia y se entra en un círculo vicioso del cual es muy difícil salir. Más aún, estos estímulos vasoconstrictores (especialmente la hipoxemia), al mantenerse en el tiempo, producen cambios estructurales en la vasculatura pulmonar, determinando un mayor aumento en la RVP y que esta se haga refractaria a los vasodilatadores. La Figura 33-6 resume estas interacciones.

Figura 33-6. Esquema de las interacciones cardiopulmonares en la fisiopatología de la HPP en el recién nacido.



CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Historia. La HPP es usualmente una complicación inesperada que afecta más frecuentemente a RN de término o postérmino, muchos de los cuales han sufrido hipoxia perinatal con o sin aspiración de meconio. En otro número importante de ellos, existen evidencias de infección, como fiebre materna y ruptura prolongada de membranas. Algunos de estos niños tienen historia de embarazo de alto riesgo como síndrome hipertensivo del embarazo, RCIU, etc., y en otros existe el diagnóstico prenatal de malformaciones que se asocian con este síndrome.

Examen físico. El signo clínico más importante es una cianosis intensa, que no mejora significativamente con la administración de oxígeno. Esto está frecuentemente relacionado con signos de dificultad respiratoria como taquipnea, quejido, retracción subcostal, y los propios de la enfermedad pulmonar subyacente cuando existe. En el examen cardiovascular puede encontrarse un segundo ruido aumentado o desdoblado como también la presencia de un soplo de insuficiencia tricuspídea. Los pulsos, perfusión periférica y presión arterial pueden estar disminuidos como consecuencia de disfunción miocárdica por hipoxia. Otra característica importante es la labilidad de estos niños frente a mínimos estímulos dolorosos o de *disconfort*, ante los cuales reaccionan rápidamente con cianosis difícil de recuperar.

Exámenes de laboratorio. La presencia de hipoxemia severa en los gases arteriales a pesar de la administración de oxígeno en altas concentraciones (PO_2 < 100 mmHg respirando 100% oxígeno) es uno de los hechos clásicos. Debido a que en la mayoría de estos niños se produce cortocircuito de derecha a izquierda a nivel del *ductus* arterioso, pueden observarse diferencias en oxigenación entre el territorio preductal (región anterosuperior derecha del tórax) con el territorio posductal (abdomen y extremidades inferiores). Clásicamente, se habla de una diferencia en la PO_2 entre ambos territorios mayor de 15 mmHg, la que puede apreciarse tomando muestras simultáneas de gases de una arteria preductal (radial derecha) y posductal (catéter arterial umbilical) o midiendo la $TcPO_2$ transcutánea en ambos territorios. Esto puede apreciarse aún más fácilmente a través de la monitorización de la saturación de oxígeno por medio de dos oxímetros de pulso colocados uno en la región preductal y otro posductal. Si la saturación posductal es 10 o más puntos inferior se considera diagnóstico de cortocircuito de derecha a izquierda a nivel ductal. La ausencia de diferencia en oxigenación/saturación pre y posductal no excluye el diagnóstico, ya que el cortocircuito puede estar en el foramen oval, o el *ductus* puede encontrarse cerrado. Un recién nacido con HPP puede tener una PaO_2 relativamente normal, pero al costo de estar usando altas presiones y concentraciones de oxígeno en el respirador, por ello, para evaluar la gravedad de su condición respiratoria se usa el **índice de oxigenación** (IO), el cual es el producto de la presión media de la vía aérea por la FiO_2 (%) dividido por la PaO_2 posductal. Un IO > 10 refleja una falla respiratoria moderada, mientras que un IO ≥ 40 refleja una falla respiratoria muy grave y es una indicación para entrar en ECMO en niños con HPP. La radiografía de tórax es muy importante, ya que permitirá diagnosticar la patología pulmonar cuando esta exista; en la forma idiopática o primaria mostrará campos pulmonares libres y más oscuros por el hipoflujo pulmonar.

La ecocardiografía con Doppler-color es el recurso diagnóstico más importante en la actualidad, ya que permite confirmar el diagnóstico y descartar la presencia de cardiopatías congénitas cianóticas que pueden presentarse de manera

similar. La ecocardiografía permite visualizar los cortocircuitos de derecha a izquierda a través del *ductus* y/o foramen oval, y estimar el grado de hipertensión pulmonar, especialmente cuando existe insuficiencia tricuspídea, y evaluar la función ventricular.

TRATAMIENTO

Lo determinante de los cortocircuitos de derecha a izquierda y, por ende, de la hipoxemia en la HPP, es el desbalance de la RVP y la RVS. Mientras la RVP sea mayor, habrá cortocircuito que conducirá a hipoxemia y a perpetuar la HPP. Por lo tanto, las medidas terapéuticas que se detallan a continuación están orientadas principalmente a disminuir la RVP sin comprometer la RVS y apoyar la bomba (corazón, principalmente derecho) que en estos cuadros se ve muy sobre exigida.

Primera etapa: corregir y/o evitar factores que alteran el balance RVP/RVS

Corrección de la hipoxia e hipercarbia alveolar. La hipoxia es un potente vasoconstrictor pulmonar y es el mecanismo principal de producción de HPP, de modo que su corrección, lo más precoz posible con la administración de oxígeno, ayuda a disminuir la vasoconstricción pulmonar. El objetivo es mantener la PaO_2 sobre 60 mmHg y/o saturación preductal > 90% para evitar que se produzcan períodos de hipoxia que son favorecidos por la labilidad característica de estos niños. En muchos de ellos, en especial si existe patología pulmonar, la hipercarbia acompaña a la hipoxia. Cuando existe falla respiratoria, está indicada la conexión a ventilación mecánica. Los parámetros van a depender de la patología pulmonar, pero en primera instancia deben ser los necesarios para mantener oxigenación, $PaCO_2$ y pH en rango normal. Si bien algunas patologías pulmonares pueden requerir presiones inspiratorias altas, en lo posible hay que intentar una ventilación gentil, protegiendo al paciente del volutrauma mediante el uso de frecuencias respiratorias altas. En aquellos casos con compromiso parenquimatoso pulmonar difuso, la administración de surfactante exógeno ha mejorado en forma significativa la oxigenación y sobrevida de estos pacientes.

Corregir y/o evitar acidosis. La acidosis aumenta la RVP y potencia la vasoconstricción pulmonar secundaria a la hipoxia, por lo que es muy importante evitarla y eventualmente corregirla. Para ello, es recomendable mantener un pH normal, asegurando una buena perfusión y entrega de oxígeno sistémica. En estos casos el apoyo de la bomba, como el asegurar un hematocrito adecuado es central. En algunos casos, puede ser necesario administrar bicarbonato de sodio en bolos de 1 a 2 mEq/kg/dosis o según la fórmula de corrección del déficit de base con el objetivo es lograr una rápida mejoría de la acidosis. Sin embargo, hay que tener precaución, ya que muchos de estos niños presentan retención de CO_2 que puede ser agravada por el bicarbonato administrado.

Apoyo de bomba y evitar la hipotensión sistémica. El aumento de la RVP produce una disminución del retorno venoso al ventrículo izquierdo, el cual, a su vez, presenta una falla de llenado y contracción debida al abombamiento del *septum* de izquierda a derecha. Esto genera frecuentemente una disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial. Por lo tanto, nuestro objetivo central consiste en apoyar la bomba en esta disfunción ventricular y mejorar una adecuada entrega de oxígeno a los órganos y no solo elevar la presión arterial, la cual se recomienda se mantenga en valores normales para la edad.

Característicamente, la HPP genera hipoxemia por los cortocircuitos de izquierda a derecha ya mencionados. Es por esto que parece muy tentador una estrategia que eleve la RVS con el fin de revertir este cortocircuito y favorecer el flujo pulmonar. Esta aproximación puede favorecer la oxigenación temporalmente, pero la pobre capacidad propia del ventrículo derecho para tolerar aumentos bruscos de la postcarga hará claudicar al corazón a mediano plazo, si es que en forma concomitante no hay un descenso de la RVP. Por otra parte, la mayoría de los vasopresores que usamos en Neonatología tienen tanto un efecto vasoconstrictor en el territorio sistémico como en el pulmonar. Si requerimos uso de drogas vasoactivas, generalmente intentamos buscar un efecto más inotrópico que vasoconstrictor, por lo que que recomendamos usar dopamina o epinefrina en dosis bajas, evitando dosis mayores de 10 o 0,1 µg/kg/min respectivamente, asociadas con milrinona, ya que esta última droga como inótropo y lusitrópico mejoraría la función ventricular y tiene también efecto vasodilatador pulmonar al inhibir la PDE3.

Evitar el estrés/dolor: sedación y analgesia. El tratamiento de estos niños muchas veces requiere de procedimientos, punciones, etc., que producen dolor y estrés. Estos episodios se han relacionado con bruscos deterioros en la oxigenación, secundarios a un aumento del tono adrenérgico y catecolaminas circulantes que producen aumento en la RVP. Es por ello muy importante evitar estos episodios y administrar una adecuada analgesia y sedación, siendo, a veces, necesario utilizar paralizantes musculares. Estas drogas pueden también producir hipotensión y depresión respiratoria, por lo que su uso debe ser cuidadoso. Habitualmente, se usa Fentanyl® en infusión continua en dosis de 1 a 2 µg/kg/h, lo que proporciona una adecuada analgesia y sedación y tiene poco efecto depresor tanto cardiovascular como respiratorio. Un estudio realizado por el NIH *Neonatal Network* analizó los factores asociados con mortalidad en pacientes con HPP: los resultados mostraron que la mortalidad fue menor en aquellos centros en los que se usaba menos parálisis muscular. Esto sugiere que el uso de paralizantes se debe reservar para pacientes que requieran de parámetros altos de ventilación mecánica y sea difícil su acoplamiento a pesar de recibir una óptima sedación y de que se hayan minimizado todo lo posible los estímulos ambientales.

Segunda etapa: medidas que disminuyan la resistencia vascular pulmonar

Si con las medidas descritas no se logra un buen manejo de la hipertensión pulmonar, es necesario considerar un tratamiento escalonado, más específico y avanzado en una unidad especializada que disponga de él.

Óxido nítrico inhalatorio (NOi). Óxido nítrico exógeno puede ser administrado por inhalación, el cual difunde directamente al músculo liso vascular pulmonar produciendo vasodilatación (ver Capítulo 44: *Óxido nítrico inhalatorio*). Debido a su rápida inactivación en presencia de hemoglobina, este efecto vasodilatador está limitado a los vasos pulmonares de áreas ventiladas, con mínimos efectos en la circulación sistémica. Varios estudios multicéntricos randomizados y controlados han demostrado en forma clara el uso exitoso de NOi en RN con HPP severa (IO > 25), en que el uso de NOi mejora la oxigenación y que disminuye la necesidad de ECMO o muerte; sin embargo, no se ha visto igual respuesta en pacientes con hernia diafragmática. Algunos estudios han demostrado beneficios con el uso más precoz (IO 10 a 25), ya que disminuye la progresión de la enfermedad hacia el deterioro y el requerimiento de ECMO, en especial si se combina con surfactante, pero el costo económico del NOi podría limitar su uso en algunas circunstancias (ver Capítulo 43: Surfactante exógeno y Capítulo 44: *Óxido nítrico inhalatorio*).

Ventilación de alta frecuencia (VAF). Un gran número de recién nacidos con HPP ha sido tratado exitosamente con VAF de tipo oscilatorio (VAFO) o del tipo jet. La VAF ventila con volúmenes muy pequeños a frecuencias suprafisiológicas, lo que permite un intercambio gaseoso adecuado e, incluso, hiperventilar sin someter al pulmón a los elevados cambios de volumen y presión, lo que se ha relacionado con menor daño pulmonar (ver Capítulo 41: *Ventilación de alta frecuencia*). La VAF disminuye la $PaCO_2$ y, en el caso del oscilador, mejora la oxigenación en niños con HPP por medio de la utilización de una presión media de la vía aérea más alta, lo que permite tener un mayor reclutamiento alveolar evitando su colapso. En el estudio de Clark y cols. se demostró que en aquellos pacientes en los que fracasa la ventilación convencional, más de la mitad de ellos responde a VAFO (63%), por lo tanto, es razonable iniciar el manejo de los pacientes con HPP con ventilación convencional y cambiarse a VAFO cuando se requiere de parámetros muy altos de ventilación o esta fracasa.

Uso combinado de NOi Y VAFO. En algunos pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar severa, se ha observado menor respuesta al NOi, probablemente porque el NO no puede alcanzar el sitio terminal pulmonar en que la vasoconstricción pulmonar ocurre. Kinsella y cols. reportaron que el uso combinado de NOi + VAFO mejoraba significativamente la respuesta al NOi en pacientes con enfermedades pulmonares como SDR, bronconeumonía y aspiración de meconio, probablemente por mayor reclutamiento alveolar. Hoy, usamos primariamente esta combinación en RN con esas enfermedades y un IO > 25.

Tercera etapa: membrana de circulación extracorpórea (ECMO)

Cuando los pulmones y el corazón no son capaces de mantener una adecuada oxigenación y ventilación con las terapias anteriormente mencionadas, ellos pueden ser "baypaseados" por una membrana de oxigenación/circulación extracorpórea. Esta técnica, más que un tratamiento es un método de soporte mediante el cual el paciente es mantenido con vida mientras los pulmones y su vasculatura se recuperan. El ECMO se ha utilizado en miles de niños con HPP de diversas causas. Varios estudios han demostrado que el ECMO es más efectivo y tiene mejor sobrevida que la terapia convencional en niños con HPP severa en general y en niños con patologías específicas como la hernia diafragmática y sepsis por estreptococo grupo B. Sin embargo, esta terapia es compleja, de alto costo y requiere de un personal altamente especializado. Además, deben considerarse los riesgos de morbilidad asociada, ya que para el ECMO se requiere ligadura permanente de las arteria carótida y vena yugular interna derechas, como también de anticoagulación, lo que pudiera asociarse con mayor riesgo de secuelas neurológicas. Esto es controvertido, pues estas lesiones también pueden deberse a la hipoxemia previa sufrida y no existen evidencias de mayor incidencia de secuelas en los niños tratados con ECMO en los estudios controlados. El pronóstico es mejor mientras menos sea el tiempo de hipoxemia y, por lo tanto, algunos recomiendan su uso precoz, pero esto pudiera implicar someter innecesariamente al riesgo de ECMO a niños que responden con terapias arriba mencionadas. Kanto y cols. recomiendan que todo niño con HPP con un índice de oxigenación > 25 sea tratado en un centro que disponga de ECMO. Esto no parece una medida tan desproporcionada si consideramos que, tanto en el estudio de Clark y cols. como en NINOS, más del 40% de los niños que recibieron iNO fallaron y requirieron ECMO de rescate. Al considerar todos estos aspectos, la ECMO debe ser indicada en casos de HPP severa, pero reversible, en pacientes en los cuales la terapia convencional y el uso de VAFO y/o NOi ha fallado con un índice de oxigenación > 40 (ver Capítulo 45: *Oxigenación con membrana extracorpórea*).

Otras alternativas farmacológicas para el tratamiento de la HPP

Dado que cerca de un tercio de los RN con HPP (entre el 15% al 48% en distintas series) no tienen una respuesta satisfactoria al NOi, se han explorado otras terapias complementarias o alternativas. La terapia farmacológica ha estado centrada en la modulación de la vasodilatación pulmonar, la que como se explicó más arriba es mediada por tres vías principales: las del GMPc, AMPc y la de endotelina. Como se observa en la Figura 33-2 hay múltiples actores involucrados en estas vías, los cuales se han evaluado en estudios clínicos como alternativa o coadyuvante del NOi. Por otro lado, debemos tener en cuenta que la vía de administración de los

medicamentos pueden incidir en la respuesta que los pacientes tengan frente a ellos: al usar la vía inhalatoria se pretende tener un efecto selectivo en la vasculatura pulmonar, pero solo se actuará en las áreas bien ventiladas. Por otra parte, el uso de vasodilatadores por vía sistémica (iv) puede vasodilatar áreas bien o mal ventiladas, lo que puede derivar en un desbalance ventilación perfusión (V/Q) incidiendo negativamente en la oxigenación del paciente.

Vía del GMPc: inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Una forma de aumentar los niveles endógenos de NO es utilizando inhibidores de la PDE5 como el Sildenafil. Actualmente, es utilizado como coadyuvante del NOi, como facilitador del retiro del NOi, como terapia primaria de la HPP en centros que no disponen de NOi o como terapia crónica en algunos pacientes con HPP crónica derivada de HDC o DBP. Estudios pilotos en RN con HPP muestran mejoría en el índice de oxigenación y saturación de O_2 con poco efecto hipotensor sistémico, al ser tratados con 1 mg/kg de sildenafil oral cada 6 h. Hasta la fecha, existen tres estudios controlados pequeños (el mayor con 20 pacientes por rama) en que es usado como terapia primaria para la HPP, realizados en centros que no contaban con NOi o ECMO. Al juntar estos en un metaanálisis, Shah y cols. logran asociar con su uso una disminución significativa de la mortalidad, pero que es difícil extrapolar a otros escenarios clínicos. También existen reportes de su uso exitoso para disminuir el rebote de hipertensión pulmonar luego de suspender NOi, como también en el tratamiento de RN con HPP crónica secundaria a hernia diafragmática congénita. En RN con DBP severa e HPP se ha visto que el Sildenafil disminuiría la sobrecarga del ventrículo derecho y mejoraría sobrevida de los pacientes en comparación con controles históricos. En modelos animales de HDC, el Sildenafil ha demostrado un rol en favorecer la vascularización del pulmón en comparación con los controles. Pese a esto, la FDA solo ha aprobado su uso en adultos, pero admitiendo que en casos de lactantes específicos puede considerarse su uso luego de evaluar los riesgos y beneficios potenciales en cada caso. Nosotros llevamos varios años utilizando esta droga por vía enteral a 0,5 a 2 mg/kg por dosis cada 6 a 8 h, en casos con HPP severa como complemento al NOi, como también en pacientes con HPP crónica en especial aquellos con HDC. En el último tiempo, disponemos también para su uso por vía intravenosa, en que se administra una dosis de carga de 0,4 mg/kg a pasar en 3 h y luego una dosis de mantención de 0,067 mg/kg/h. Hay frecuente taquifilaxis, sobre todo en tratamientos prolongados, su eliminación es predominantemente por vía hepática. Como efecto adverso se puede ver hipotensión, lo que denota un efecto sistémico, la mayoría de las veces es transitoria. Por otro lado, al administrarse por vía sistémica al vasodilatar zonas mal ventiladas del pulmón puede acrecentar un trastorno V/Q en el paciente y así producir un deterioro de la oxigenación.

Vía del AMPc. El AMPc también es activado en la célula muscular liso de los vasos por la acción de los prostaglandinas y, a su vez, es inactivado por la fosfodiesterasa 3 (PDE3). A través de esta vía, aparecen otras 2 alternativas terapéuticas que favorecen la vasodilatación pulmonar que han sido probadas recientemente: la administración de prostaglandinas exógenas y milrinona como inhibidor de la PDE3.

Dentro de las prostaglandinas con aplicación terapéutica en la HPP, podemos encontrar dos tipos: la prostaciclina (PGI2) y la prostaglandina E1 (PGE_1). La prostaciclina es uno de los pilares en el tratamiento de la HP crónica del niño y el adulto. Su vida media es muy corta y su administración es preferentemente intravenosa, por lo que produce cierto grado de hipotensión sistémica, lo que limita su uso en RN con HPP. Es por ello, que la vía inhalatoria parece ser la alternativa más promisoria en ellos. Sus presentaciones son: epoprostenol (iv), treprostinil (vo, iv y sc), iloprost (iv e inhalado) y beraprost (vo). Entre ellos, los que poseen actualmente más evidencia clínica (aún escasa) son el epoprostenol (Flolan®) con solo una serie de 4 pacientes que lo recibieron por vía endotraqueal, además de algunos estudios animales, y el iloprost (Ventavis®) del cual existe el estudio de Kahveci y cols., que incluyó 47 pacientes, fue controlado con Sildenafil, pero no aleatorizado, ni ciego. Ellos, al usarlo por vía inhalatoria, obtuvieron un descenso significativamente mayor de la presión sistólica pulmonar, como también menor hipotensión que en el grupo que recibió Sildenafil. En nuestro centro lo hemos usado ocasionalmente en pacientes graves como tercera línea y hemos tenido buena respuesta en cuanto a mejoría de la oxigenación pero de corta duración, sin lograr mantener esta respuesta en el tiempo. La dosis recomendada es de 1 a 2,5 µg/kg dosis cada 2 a 4 h administrado por un nebulizador jet.

Por otra parte, está la PGE_1, que ha sido usada ampliamente para el manejo de las cardiopatías congénitas *ductus*-dependientes. Se puede plantear su uso en RN con HPP severa con dos objetivos: el primero, para abrir el *ductus* ofreciendo una alternativa de descarga al ventrículo derecho en contexto de una postcarga elevada por el aumento de la RVP y, la segunda, como vasodilatador directo pulmonar por medio de la elevación del AMPc. En nuestro centro, la hemos utilizado con buenos resultados cuando nos enfrentamos a HPP asociadas con DA cerrados o en vías de cierre, no solemos usarla por su rol como vasodilatador pulmonar.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 3: milrinona. Esta droga es una muy buena alternativa no solo por su rol vasodilatador pulmonar, sino también por su efecto lusitrópico e inotrópico, ya que la mayoría de las veces la HPP es acompañada con disfunción ventricular tanto diastólica como sistólica. Cuando la función del ventrículo izquierdo se encuentra muy comprometida, generando hipertensión en la aurícula izquierda, vasodilatadores específicos como el NOi, pueden estar contraindicados porque van a agravar una hipertensión venosa pulmonar. Está situación específica es frecuente de encontrar en situaciones como la asfixia y en la HDC. Por otro lado, estudios animales han mostrado un aumento de los niveles de PDE3 con el uso de NOi, por lo que milrinona puede ser un excelente complemento para

esta terapia, o cuando esta no ha tenido mayor efecto en el paciente específico. Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios controlados ni aleatorizados para la milrinona en RN con HPP. Se han publicado algunas series de casos en que se ha mostrado una buena evolución asociada con el uso de la milrinona en pacientes con HDC y con HPP. Nosotros la utilizamos frecuentemente a una infusión de 0,5 a 0,7 µg/kg/min, titulándola según su efecto en la PA sistémica que no suele ser significativo.

Vía de la endotelina. La endotelina-1 (ET-1) es sintetizada por las células endoteliales y es un potente vasoconstrictor. La hipoxia estimula la secreción de ET-1 y produce vasoconstricción pulmonar por estimulación de su receptor ET_A. La ET-1 tiene un rol central en la mantención de la RVP elevada durante la vida fetal y en los modelos animales de HPP se ve un aumento de los receptores ET_A. En estos mismos modelos animales se ha visto como el uso antenatal de bloqueadores del receptor ET_A, no solo produce una disminución de la RVP, sino que también una disminución de la remodelación vascular y de la pared del ventrículo derecho secundaria a la HPP.

El **Bosentán** es un bloqueador de los receptores de ET-1, su utilización podría disminuir la vasoconstricción asociada con ET-1 en RN con HPP. Su uso crónico ha demostrado eficacia en adultos con HP, pero en RN hay solo dos pequeños estudios controlados con resultados dispares. Mohamed y cols., en Egipto, mostraron mejoría significativa de la oxigenación con el uso de Bosentán comparado con placebo en RN con HPP en un centro donde no existía la posibilidad de NOi o ECMO. Steinhorn, por otro lado, al usarlo como coadyuvante del NOi, no logró obtener ningún beneficio de su uso. Nosotros como centro lo hemos usado en pacientes fuera del período agudo y esporádicamente, sin tener un resultado contundente en la mejoría de nuestros pacientes. Se usa por vía enteral debido a su buena absorción a 1 a 2 mg/kg cada 12 h. Dentro de los efectos adversos relacionados con esta droga estaría la posibilidad de elevación de las transaminasas o daño hepático, por lo que es recomendable controlar pruebas hepáticas antes de iniciar su uso.

Otras drogas vasodilatadoras. Varias de ellas se han utilizado con resultados variables en la HPP, intentando contrarrestar la vasoconstricción pulmonar. Entre ellas: tolazolina, nitroprusiato de sodio, sulfato de magnesio y adenosina, aunque no existen grandes estudios prospectivos controlados que las evalúen adecuadamente. Estas drogas son frecuentemente ineficaces en producir vasodilatación pulmonar sostenida y, al no tener un efecto selectivo en la vasculatura pulmonar, producen hipotensión sistémica, lo que puede favorecer los cortocircuitos y la consiguiente hipoxemia, por lo que no recomendamos su uso rutinario.

Alcalinización. La infusión de bicarbonato para lograr un pH alcalino (≈7,6) ha demostrado producir vasodilatación pulmonar en modelos animales y aumenta la PaO_2 en RN con HPP, siendo Esta una de las medidas comúnmente usadas en el pasado. Sin embargo, para conseguir esto se requieren dosis altas que pueden producir sobrecarga de sodio, favorecer el edema pulmonar e hipoperfusión cerebral. El bicarbonato puede también disociarse en CO_2 y agua, lo que favorece la acidosis respiratoria si el paciente no tiene una adecuada ventilación. Al comparar alcalinización con bicarbonato versus hiperventilación, aquellos pacientes en que se usó la primera requerían más ECMO y aumentaban la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida. Actualmente, no utilizamos la infusión continua de bicarbonato, dado que disponemos de NOi, sin embargo, frente a una situación crítica, mientras se espera trasladar al paciente a un centro que disponga de NOi o para estabilizar un niño mientras se conecta a ECMO puede utilizarse. La dosis recomendada es 0,1 a 0,5 mEq/kg/h.

Hiperventilación. La alcalosis respiratoria produce vasodilatación pulmonar selectiva y se ha demostrado mejoría en la oxigenación en pacientes con HPP con su uso. Sus efectos al parecer ocurren más por el aumento del pH que por baja de la $PaCO_2$. Desafortunadamente, no se han realizado estudios clínicos controlados de su uso en HPP. Su utilidad es controvertida, ya que para conseguir una hiperventilación hay que usar altas presiones y/o volúmenes corrientes, lo que se asocia con mayor daño pulmonar y algunos autores han reportado mayor mortalidad. Por otra parte, niveles bajos de CO_2 producen vasoconstricción cerebral lo que puede relacionarse con secuelas neurológicas. No recomendamos el uso rutinario de hiperventilación con ventiladores mecánicos convencionales, a no ser que las medidas previas fallen en que se plantea su uso como medida de rescate previo al traslado a un centro de referencia o se espera la conexión a ECMO. En esos casos, preferimos hacerlo usando ventiladores de alta frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA

Abman S, Chatfield B, Hall S, McMurtry I. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. Am J Physiol 1990; 259:1921-27.

Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study. Pediatrics 2006; 117:1077-83.

Bifano E, Pfannestiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. Pediatrics 1988; 81:657-661.

Carlo W, Beoglos A, Chatburn R *et al.* High frecuency jet ventilation in neonatal pulmonary hypertension. Am J Dis Child 1989; 143:233-238.

Clark RH, Kueser TJ, Walker MW *et al.* Low dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med 2000; 342:469-74.

Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr 1994; 125:447-54.

Drummond W, Gregory G, Heymann M, Phibbs R. The independent effects of hyperventilation, tolazoline and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 1981; 98:603.

Durmowicz A, Orton E, Stenmark K. Progressive loss of the vasodilator responsive component of pulmonary hypertension in neonatal calves exposed to 4,570 m. Am J Physiol 1993; 265:2175-83.

Dworetz AR, Moya FR, Sabo B *et al.* Survival of infants with persistent pulmonary hypertension without extracorporeal membrane oxygenation. Pediatrics 1989; 84(1):1-6.

Eronen M, Pohjavuori M, Anderson S *et al.* Prostacyclin treatment for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Cardiol 1997; 18:3-7.

Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. Pediatrics 1996; 97:48-52.

Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4):CD000399.

Frostell C, Fratacci M, Wain JC *et al.* Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation 1991; 83:2038-47.

Haworth S, Hall S, Chew M, Allen K. Thinning of fetal pulmonary arterial wall and postnatal remodelling: Ultrastructural studies on the respiratory unit arteries of the pig. Virchows Arch 1987; 411:161.

Ignarro L, Buga GM, Woods KS *et al.* Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci 1987; 84:9265-69.

Juliana AE, Abbad FC. Severe persistent pulmonary hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: Successful treatment with sildenafil. Eur J Pediatr 2005; 164:626-29.

Kanto WP, Bunpayen C. Extracorporeal membrane oxygenation: Controversies in selection of patients and management. Clin Perinatol 1998; 25:123-35.

Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ *et al.* Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Pulmonol 2014; 49(12):1205-13.

Keller R, Hamrick SE, Kitterman JA *et al.* Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Crit Care Med 2004; 5:184-87.

Kelly L, Porta N, Goodman D *et al.* Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. J Pediatr 2002; 141:830-32.

Kinsella J, Truog W, Walsh W *et al.* Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1997; 131:55-62.

Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. Semin Perinatol 2016; 40:160-73.

Leffler C, Hessler J, Green R. Mechanism of stimulation of pulmonary prostacyclin synthesis at birth. Prostaglandins 1984; 28:877-87.

Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI *et al.* Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group. J Pediatr 1998; 132:40-47.

McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Crit Care 2006; 21:217-22.

Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Perinatol 2011; 32:608-13.

Morin F, Egan E. Pulmonary hemodynamics in fetal lambs during development at normal and increased oxygen tension. J Appl Physiol 1992; 73:213-18.

Morin F. Hyperventilation, alkalosis, prostaglandins and the pulmonary circulation of the newborn. J Appl Physiol 1986; 61:2088-94.

Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997; 336:597-604.

O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti J *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension: A prospective randomized study. Pediatrics 1989; 84:957-63.

Patel N. Use of Milrinone to Treat Cardiac Dysfunction in Infants with Pulmonary Hypertension Secondary to Congenital Diaphragmatic Hernia: A Review of Six Patients. Neonatology 2012; 102(2):130-36.

Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H+ ion concentration changes. J Clin Invest 1966; 45:399.

Schreiber M, Heymann M, Soifer S. Increased arterial pH, not decreased $PaCO_2$, attenuates hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in newborn lambs. Pediatr Res 1986; 20:113-17.

Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Cochrane Neonatal System Rev 2011 DOI: 10.1002/14651858.CD005494.pub3.

Shaul P, Farrar M, Zellers T. Oxygen modulates endothelium-derived relaxing factor production in fetal pulmonary arteries. Am J Physiol 1992; 262:355-364.

Steinhorn RH, Fineman JR, Fineman J *et al.* Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. J Pediatr 2016; 177:90-93.

Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ *et al.* Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. Pediatrics 2017; 139:e20161165.

UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Lancet 1996; 348:75.

Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL *et al.* Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. Pediatrics 2000; 105:14-20.

Wardle AJ, Wardle R, Luyt K, Tulloh R. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child 2013; 98:613-17.

Wung JT, James L, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation without hyperventilation. Pediatrics 1985; 76:488-94.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

34

J. L. Tapia I. • A. González M.

Definición. La definición de la enfermedad ha evolucionado en el tiempo:

- **1967.** Northway y cols., describen la DBP, en RN prematuros, sobrevivientes a EMH y tratados con ventilación mecánica (VM) y oxigenoterapia.
- **1979.** Bancalari y cols., definen la DBP como el cuadro de insuficiencia respiratoria neonatal prolongada, en un RN que ha tenido requerimientos de VM de, al menos, 3 días de duración y ha persistido con requerimientos de oxígeno (O_2) y alteraciones radiológicas a los 28 días de vida.
- **1988.** Shennan y cols., introducen el concepto de dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional (EG) posconcepcional, como definición de DBP, y que tendría más relación con el pronóstico.
- En los **años noventa** se comienza a emplear el término "nueva" DBP para referirse a prematuros de extremo bajo peso, que no tienen un cuadro grave respiratorio inicial (era postsurfactante) y terminan con cuadro de DBP (Figura 34-1).
- Los **criterios diagnósticos actuales** son de acuerdo a Jobe y Bancalari (2001) y que relaciona la edad gestacional (menor y mayor de 32 semanas) con los requerimientos de oxígeno y el apoyo ventilatorio, para clasificarla en leve, moderada y severa (Tabla 34-1).

INCIDENCIA

A pesar de los importantes avances en los cuidados y sobrevida del RN prematuros, la DBP sigue siendo una de las complicaciones más frecuentes y graves de la prematurez. Su incidencia es muy variable, reportándose entre el 15% y el 50% de los RN < de 1.500 g sobrevivientes al alta. En la Figura 34-2 se muestra la incidencia de DBP en prematuros <

Figura 34-1. Evolución de los requerimientos de oxígeno promedio diarios en prematuros con las dos formas clínicas de DBP.
Adaptado de: Bancalari E, González A, 2000.

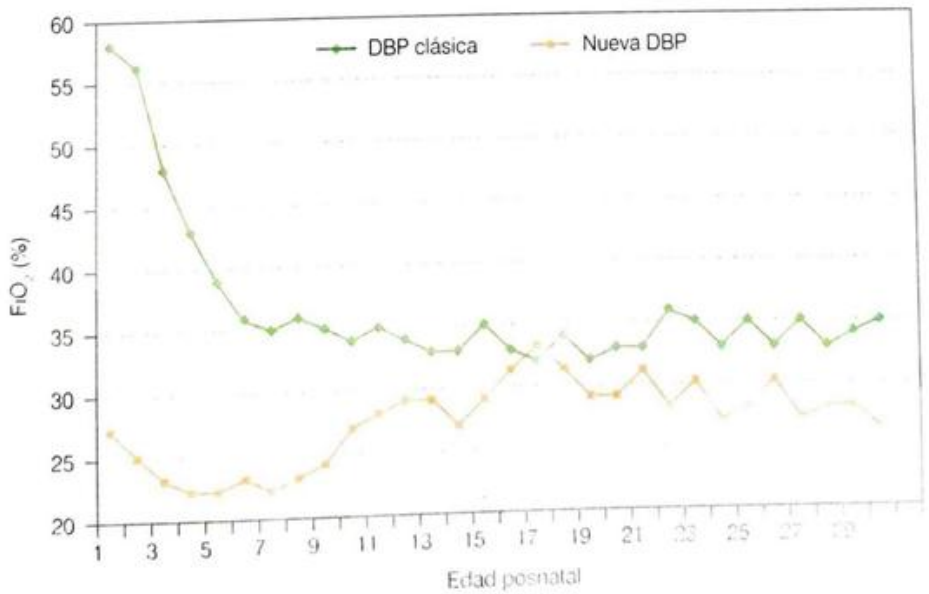
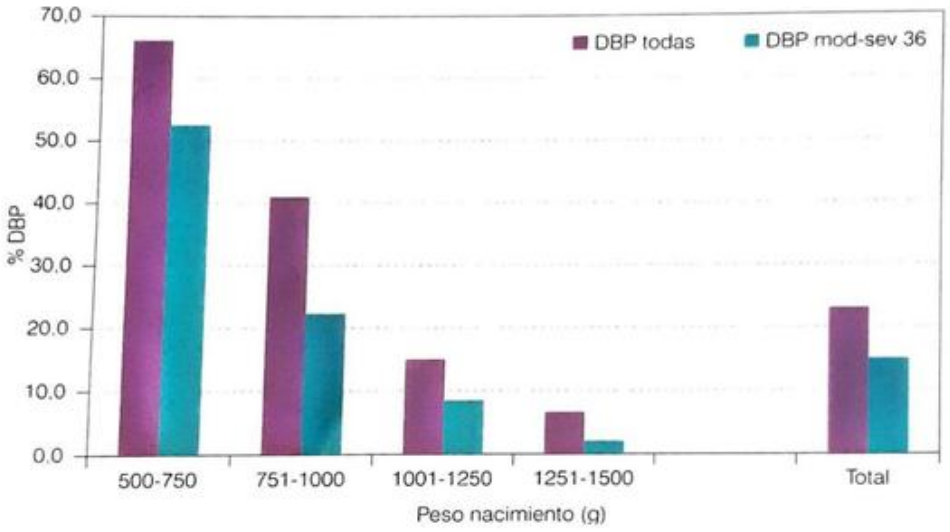


Tabla 34-1. Criterios diagnósticos de DBP (NICHD/NHLBI/ORD Workshop, 2000)

Edad gestacional	< 32 semanas	> 32 semanas
Edad al diagnóstico	36 semanas de edad corregida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero	> 28 días, pero > 56 días de vida o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero
Tratamiento con O_2 > 21% por al menos 28 días más:		
DBP leve	Respirando aire ambiental a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Respirando aire ambiental a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
DBP moderada	Necesidad de < 30% FiO_2 a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de < 30% FiO_2 a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero
DBP severa	Necesidad de ≥ 30% FiO_2 y/o presión positiva (CPAP o VM) a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que se cumpla primero	Necesidad de ≥ 30% FiO_2 y/o presión positiva (CPAP o VM) a los 56 días de vida o al alta, lo que se cumpla primero

Figura 34-2. Incidencia DBP, Unidad Neonatología PUC, 1998-2010.



1.500 g sobrevivientes al alta en nuestro servicio: 23% y 14% para las presentaciones moderada a severa. Es intrigante que la incidencia de DBP en < de 1.500 g al nacer suele variar en forma significativa entre distintos centros neonatales, incluso, de recursos similares, por razones no bien establecidas.

CUADRO CLÍNICO

DBP clásica. El cuadro clásico es de un RN pretérmino sobreviviente a un cuadro respiratorio severo, con parámetros altos de ventilación mecánica y altas concentraciones de O_2, persistiendo con síntomas y signos de dificultad respiratoria, dependencia de oxígeno por períodos prolongados, retención variable de CO_2 y alteraciones radiológicas crónicas marcadas. Aun se puede observar un pequeño porcentaje de RN de muy bajo peso (RNMBP) que tienen este cuadro inicial respiratorio grave, posiblemente asociado con hipoplasia y/o neumonía y que evoluciona con un cuadro crónico más grave.

Nueva DBP. Se describe luego de aumentar significativamente la sobrevida de RN más inmaduros, habitualmente de menos de 1 kg al nacer, luego del uso creciente de corticoide antenatal y surfactante posnatal. El cuadro de dificultad respiratoria inicial mejora rápidamente luego del uso de surfactante o puede estar ausente, y luego de un período con muy pocos requerimientos de O_2 comienza nuevamente con dificultad respiratoria y requerimientos de oxígeno. En la radiografía de tórax hay cambios más sutiles, como infiltrados intersticiales bilaterales y edema pulmonar. Su curso es más benigno que la forma clásica y es la forma de presentación actual más frecuente.

PATOGÉNESIS

No se ha establecido la patogénesis exacta de la DBP, pero esta sería multifactorial, en la cual se combinarían factores perinatales y posnatales (Figura 34-3).

Factores prenatales. Algunos estudios han encontrado una asociación entre corioamnionitis y mayor susceptibilidad con la DBP, a la vez, que mayor madurez pulmonar fetal. Una hipótesis es que esta desencadene el proceso, provocando el parto prematuro. Sin embargo, otros estudios no han encontrado esta asociación. Se ha descrito un aumento de citoquinas infamatorias en líquido amniótico de madres de prematuros que posteriormente desarrollan DBP. Por otra parte, la desnutrición intrauterina favorecería el desarrollo de DBP. En un estudio en animales con un modelo de RCIU se observó una disminución en la vascularización y alveolarización pulmonar. La presencia de preeclampsia aumentaría el riesgo de DBP al relacionarse con desnutrición intrauterina y cambios placentarios.

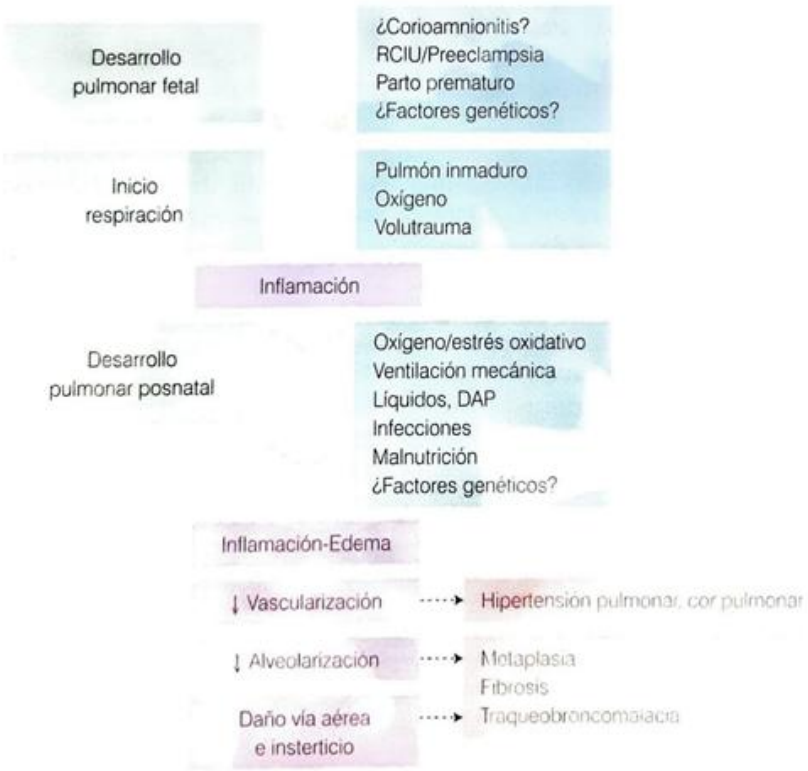
Factores al nacer. El pulmón inmaduro puede presentar serias dificultades para el inicio de una respiración eficiente para establecer una capacidad residual funcional (CRF): pobre esfuerzo respiratorio, pared costal muy distensible y déficit de surfactante. La inmadurez lo hace, además, muy sensible a la injuria pulmonar por exceso de volumen al ventilarse y al O_2, siendo deficitario en factores antioxidantes.

Factores posnatales:

Prematuridad o inmadurez y desarrollo pulmonar. Existe una relación entre menor peso y EG al nacer con mayor riesgo de DBP. El desarrollo estructural pulmonar aún incompleto en el prematuro, la aparición de los alvéolos recién a las 32 semanas, así como el déficit de diversos factores que pudieran proteger al pulmón, explican esta asociación. El RN inmaduro tiene alvéolos con baja distensibilidad en relación con sus vías aéreas de gran distensibilidad, además, una mayor permeabilidad alveolocapilar. La llamada "nueva" DBP se caracteriza por alvéolos en menor cantidad simplificados y de mayor tamaño, concordante con una detención en el desarrollo pulmonar. El desarrollo vascular está muy ligado al desarrollo alveolar. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés) pareciera estar alterado en la DBP, afectando la vascularización y, por tanto, la alveolarización pulmonar.

Inflamación-Infección. Múltiples estudios histológicos y de laboratorio en los pulmones de niños con DBP revelan importantes cambios inflamatorios. Estudios en aspirado traqueal de RN prematuros ventilados desde los primeros días de vida muestran en el grupo que posteriormente desarrolla DBP: a) aumento en la actividad inflamatoria en lavado broncoalveolar; b) desbalance en el radio elastasa-α-1-inhibidor de la proteasa, asociado con destrucción del tejido conectivo y cambios fibróticos; c) aumento de fibronectina que estimula

Figura 34-3. Factores en el desarrollo de una DBP.



el desarrollo de fibroblastos y eventualmente fibrosis; d) aumento de la proteína similar a la bombesina, un péptido proinflamatorio producido por las células neuroendocrinas; y e) aumento del factor de transcripción, NF-kB, que promueve la expresión de genes proinflamatorios. La reacción inflamatoria inicial puede verse agravada por el daño oxidativo y de la VM o bien secundaria a infecciones, ya sean precoces o tardías. La colonización con algunos microorganismos específicos como el Ureaplasma *urealyticum* también se ha asociado con un mayor riesgo de DBP.

Más recientemente, se ha postulado que en respuesta a la hiperoxia y/o VM se activaría la inflamasoma NLRP3 que iniciaría la respuesta inflamatoria.

Ventilación mecánica-oxigenoterapia. El término injuria pulmonar inducida por la VM (VILI, del inglés) es aplicable a la DBP. En animales de experimentación se ha comprobado que lo más dañino para el alvéolo es el exceso de volumen o **volutrauma** por sobre el efecto presión o **barotrauma**, produciendo una sobredistensión de la membrana alveolocapilar que desencadena una reacción inflamatoria en ella, edema e inactivación de surfactante. En la práctica, cuando se usan presiones altas en el ventilador también se introducen volúmenes grandes, por lo que también se está produciendo daño. Por otra parte, también puede contribuir al daño pulmonar el **atelectrauma**, ya que al usar presiones muy bajas se produce colapso alveolar y al "reinflarlos repetidamente" también daña la membrana alveolocapilar. Al daño inflamatorio asociado a la VM y O_2 se le ha denominado **biotrauma**.

El tubo endotraqueal se asocia con metaplasia escamosa e, incluso, necrosis del epitelio traqueal, e interrupción del transporte ciliar normal de secreciones. Estos efectos se acentúan si el aire inspirado no está apropiadamente humidificado y calentado. Esto contribuye también a aumentar el daño en vías aéreas y a facilitar las infecciones.

La respiración de concentraciones altas de O_2 puede tener efectos tóxicos sobre el pulmón de los mamíferos: alteración de la permeabilidad capilar con transudado a alvéolos y formación de membranas hialinas, proliferación de capilares pulmonares, necrosis de células alveolares tipo I, hiperplasia escamosa epitelial; atelectasia; hemorragia intersticial y alveolar. Estos efectos se deberían a la formación de radicales libres que alteran la integridad de las membranas, inhiben enzimas y producen daños estructurales intracelulares. Actualmente, se emplea el término estrés oxidativo para referirse a una serie de efectos a nivel celular y que pueden conducir a inflamación y fibrosis.

Ductus arterioso persistente (DAP)/Edema pulmonar. El DAP se ha asociado en varias formas con DBP. Su persistencia produce un hiperflujo hacia los pulmones que favorece edema pulmonar y deterioro de la función respiratoria. El daño pulmonar se correlaciona con el tamaño de cortocircuito de izquierda a derecha y magnitud del hiperflujo, como también con la duración que el *ductus* permanece abierto con cortocircuito significativo. En varios estudios se ha encontrado también una asociación entre infecciones nosocomiales, reapertura del DAP y DBP. La infección nosocomial produce la liberación de citoquinas que tienen efecto dilatador en el *ductus* y que disminuyen respuesta al tratamiento de cierre farmacológico, potenciando los efectos inflamatorios en el pulmón. El edema pulmonar está siempre presente en la DBP por efecto de la inmadurez, de la oxigenoterapia y de la VM, entre otros. Estos producen daño endotelial y epitelial alveolar con mayor permeabilidad capilar, en RN con baja presión oncótica del plasma y muchas veces disfunción cardiovascular; a lo cual se puede sumar obstrucción linfática e hipertensión pulmonar. En línea con lo anterior, se ha observado una mayor incidencia de DBP en RN que ha recibido un mayor aporte líquido en los primeros días de vida.

Nutrición-Antioxidantes. La injuria pulmonar se ha relacionado también con déficit de nutrientes, como: algunos aminoácidos, elementos trazas (hierro, cobre, zinc, selenio, manganeso) y vitaminas como la A, todos los cuales pueden estar deficitarios en asociación con la inmadurez, así como también una menor actividad enzimática antioxidante. Existe una clara relación entre nutrición y función respiratoria, a nivel del sistema nervioso central, la función muscular, crecimiento del pulmón, producción de surfactante, etcétera.

Existe una asociación entre DBP y retardo del crecimiento extrauterino, que ha tomado mayor relevancia en años recientes como factor pronóstico en el RNMBPN. Desde las primeras semanas de vida hemos observado un menor incremento ponderal en los RN < 1.500 g que desarrollarán DBP.

Otros factores. La ruptura alveolar aumenta el riesgo de DBP, posiblemente al aumentar los requerimientos ventilatorios. Se ha encontrado una relación entre niveles bajos de cortisol plasmático durante los primeros días de vida y mayor riesgo de DBP en RNMBPN, por lo que se ha sugerido que podría existir una insuficiencia adrenal precoz. Un déficit en el inhibidor de proteinasa puede también ser un factor predisponente. También se ha asociado con antecedentes de alergia familiar. A su vez, se estudia el efecto del microbioma respiratorio y su eventual influencia en el desarrollo de una DBP. Por último, y por razones desconocidas, es más frecuente en el sexo masculino.

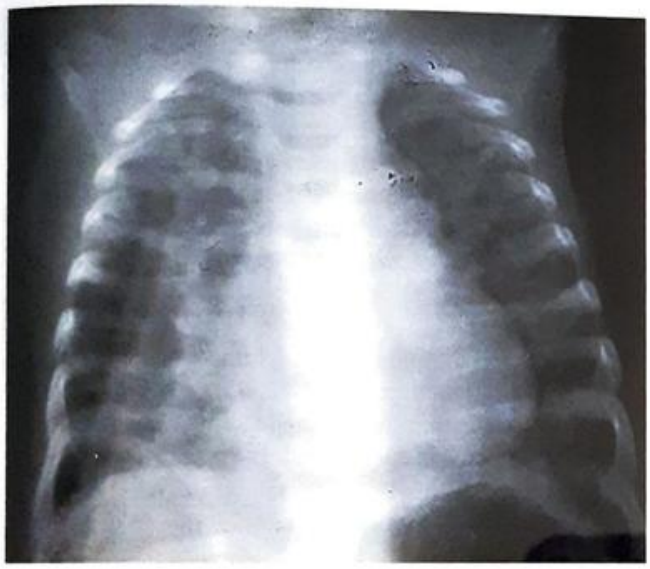
Factores genéticos y epigenéticos. Una interacción genética-ambiental contribuiría a una respuesta frente a factores antenatales de inflamación como corioamnionitis o posnatales como oxígeno, ventilación mecánica e infecciones. Esto iniciaría y modificaría el proceso de reparación del pulmón en desarrollo. El resultado final es una alteración en la angiogénesis y alveolarización, lo que genera menos alvéolos, más simplificados y de mayor tamaño.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Además del cuadro de dificultad respiratoria y requerimientos de O_2 sobre la base de los criterios ya expuestos, la radiografía

de tórax es clave, visualizándose imágenes radiolúcidas alternadas con bandas de mayor densidad (Figura 34-4). Los requerimientos de O_2 deben evaluarse en forma objetiva con saturometría continua. También es útil la evaluación de la función pulmonar: destacando un aumento generalmente importante de la resistencia pulmonar. La distensibilidad pulmonar suele estar disminuida en las etapas iniciales de la DBP, luego es variable de acuerdo a la evolución. La capacidad residual funcional puede estar disminuida, normal o aumentada según la etapa de la enfermedad, pues suele aumentar con el transcurso del tiempo por mayor atrapamiento aéreo. La distribución de la ventilación se encuentra muy alterada.

Figura 34-4. Radiografía de tórax de RN con DBP.



En los niños con enfermedad más severa debe evaluarse también su función cardiovascular con ecocardiografía y ECG seriados, ya que muchos de ellos desarrollan hipertensión pulmonar crónica. También se debe controlar periódicamente la presión arterial sistémica. Si se sospecha una malacia de vías aéreas, se estudia con fibrobroncoscopía y eventualmente TC pulmonar. Actualmente, se evalúa la potencial utilidad de otros estudios de imágenes como RM.

Existen diversos estudios con elementos clínicos predictivos. Se estudia, además, eventuales biomarcadores que permitan anticipar precozmente los RN con mayor riesgo de DBP.

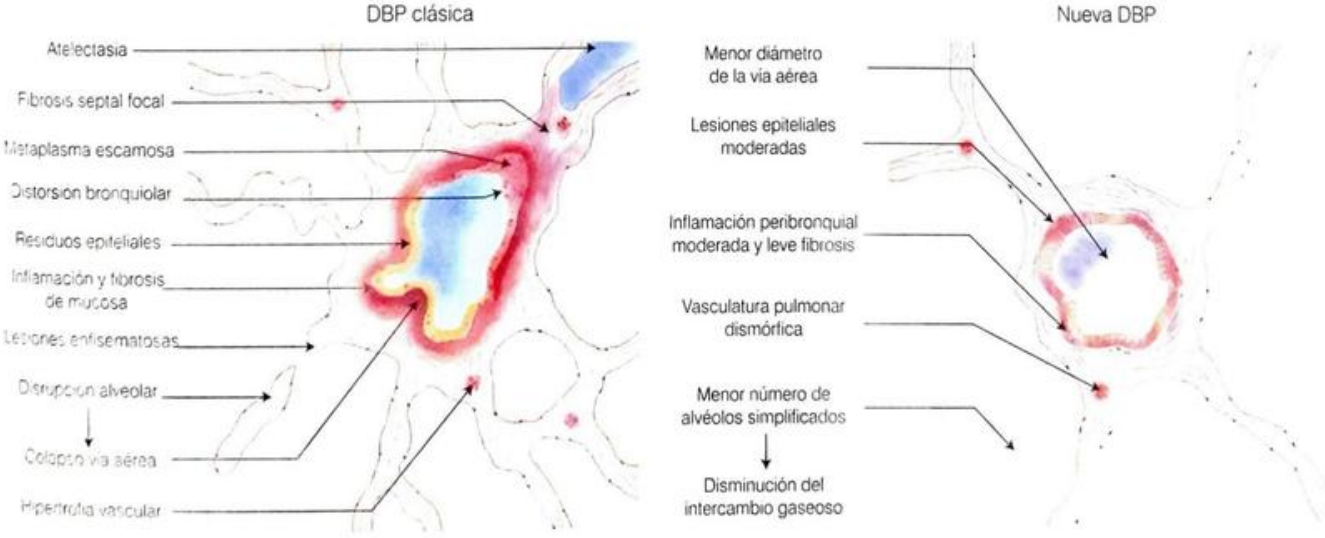
ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la DBP clásica los pulmones se presentan macroscópicamente alterados, con aéreas de atelectasia y enfisema (Figura 34-4). Microscópicamente, se observa daño en las vías aéreas y fibrosis, con hipertrofia muscular vascular y cardíaca. En la nueva DBP hay menos enfisema y no se encuentra fibrosis, sino que una reducción del número de alvéolos y capilares (Figura 34-5).

TRATAMIENTO

Prenatal. La prevención de la prematuridad es la manera más efectiva de prevenir la DBP. La administración prenatal de corticoides en partos prematuros, si bien no ha disminuido la incidencia global de DBP, probablemente al aumentar la sobrevida de RN de extremo bajo peso, se ha asociado con menor frecuencia de las formas severas. Aun cuando existe una asociación entre colonización con Ureaplasma y DBP no existe evidencia suficiente como para recomendar su terapia pre o posnatal.

Figura 34-5. Características histológicas de los dos tipos de DBP. Adaptado de: Baraldi E, 2007.



Al nacer. Existe evidencia en animales prematuros de una injuria pulmonar al ventilar en las primeras respiraciones con volúmenes excesivos. Esto plantea que en la reanimación de prematuros es aconsejable emplear mínimas presiones. También se recomienda actualmente reanimar con bolsa con pieza en T, lo cual permite dar PEEP, estrategia protectora del pulmón que favorece la mantención de una CRF. También se ha incorporado la recomendación de comenzar la reanimación en prematuros con FiO_2 ente el 21% y el 30%, aun cuando no se ha relacionado con menor DBP. El empleo de CPAP desde la sala de partos en RNMBPN suma evidencia favorable como estrategia para disminuir empleo de ventilación mecánica y disminuir el resultado de muerte/DBP. Asimismo, se aconseja evitar la intubación innecesaria en sala de partos.

Posnatal. El aporte de líquidos debe ser cuidadoso y restringido en los niños con DBP, debido al riesgo del edema pulmonar; algunos recomiendan no sobrepasar 100 a 130 mL/kg en los primeros 7 días de edad.

La prevención de infecciones asociadas con la atención en salud y el adecuado manejo del DAP pueden contribuir a disminuir el riesgo de DBP. Los resultados con empleo de macrólidos no han sido consistentes. Por otra parte, estudios recientes no apoyan el cierre agresivo precoz del DAP tanto farmacológico como quirúrgico. La indometacina profiláctica se relaciona con menor severidad del DAP. En revisión del 2017 se asoció con menor DAP y DBP/muerte, por lo cual sigue siendo un tema controversial (ver Capítulo 46: *Persistencia de ductus arterioso*).

Estrategias para evitar la VM han merecido mucha atención y estudio recientes, dado que casi la totalidad de las DBP ocurre luego de que el RN recibe VM. En esa línea, debe considerarse el empleo de CPAP profiláctico o muy precoz, la estrategia INSURE (intubación-surfactante-extubación a CPAP) o similares, y la ventilación nasal no invasiva (ver Capítulo 39: *Ventilación no invasiva* y Capítulo 43: *Surfactante exógeno*).

Oxigenoterapia y asistencia ventilatoria

Etapa aguda. En esta etapa de la enfermedad es fundamental evitar la hiperoxemia ($SaO_2 \geq 95\%$). La evidencia más reciente favorece mantener la SaO_2 entre 90 a 95 (ver Capítulo: 37: *Oxigenoterapia y condiciones del gas inspirado*). Si se requiere VM esta debe ser lo menos agresiva posible, empleando volúmenes corriente bajos 4 a 5 mL/kg, manteniendo un PEEP de 4 a 5 cm. Además de ventiladores con capacidad de controlar por volumen forman parte de una estrategia protectora. Se recomienda permitir $PaCO_2$ altas de hasta 55 o 60 mmHg (hipercarbia permisiva). Hay que advertir que la hipercarbia excesiva, mayor a 60, en el período agudo, se ha asociado con mayor leucomalacia periventricular. Por tanto, debe evitarse hipo e hipercarbia extremas.

El otro aspecto importante es el destete y retiro del respirador lo antes posible. Se recomienda emplear xantinas preextubación.

Etapa crónica. En esta etapa es importante evitar la hipoxemia, recomendándose mantener $SaO_2 \geq 90\%$ (una recomendación reciente propone $\geq 92\%$). La hipoxemia puede interferir con el progreso ponderal y, además, llevar a un aumento de la resistencia vascular pulmonar y a HP. Si la HP se transforma en crónica se llega a un *core* pulmonar e hipertrofia ventricular, lo que agrava el pronóstico. Sin embargo, también es importante evitar la hiperoxemia y suspender los aportes de O_2 si ya no son necesarios. Walsh y cols. han propuesto un test para una "definición fisiológica de la DBP", para estandarizar el requerimiento de O_2 a las 36 semanas de edad corregida: se prueba a todos los que tienen requerimientos < 30% de FiO_2 a aire ambiental, si logran mantener saturaciones $\geq 90\%$ por 30 minutos no requerirían suplemento de O_2. Sin embargo, no se ha determinado si con esta conducta se pueda dar de alta en forma segura a los afectados. En relación con la VM generalmente se requerirá mayor tiempo inspiratorio, por aumento de constante de tiempo, y mayores volúmenes corrientes con frecuencias respiratorias bajas. Para la PCO_2 se recomienda mantener sobre 50 mmHg. Una decisión compleja es decidir traqueotomía en pacientes ventilados crónicos, no existiendo recomendaciones claras al respecto.

La DBP se ha asociado también con laringomalacia y con reflujo gastroesofágico, lo que se debe estudiar según cada caso.

Nutrición

Es un aspecto fundamental del tratamiento. La DBP se asocia con mal incremento ponderal desde las primeras semanas de vida y estos niños no mejoran mientras no crezcan.

Es indispensable que se administren las calorías necesarias para el crecimiento lo más precoz posible, cuya demanda está aumentada por el mayor trabajo respiratorio y consumo de O_2 de estos pacientes. Se recomienda comenzar con AA parenterales lo más precoz posible. Se ha calculado que los RN prematuros con DBP requieren del 15% al 25% más de calorías para lograr un buen crecimiento, lo que puede llegar a equivaler a 140 a 150 cal/kg/ día. Debido a la restricción hídrica, el factor limitante es el volumen por lo que se debe recurrir a fórmulas con aumento de la densidad calórica. Se recomienda una ingesta proteica no inferior a 3 a 4 g/kg. Por otra parte, considerar que los lípidos tienen un menor coeficiente respiratorio que los hidratos de carbono (producción de CO_2 por caloría). En las DBP graves se recomienda la alimentación enteral continua.

La administración de vitamina A tiene un discreto, pero significativo efecto protector, a dosis de 5.000 U im, 3 veces por semana durante las primeras 4 semanas de edad. Sin embargo, el producto no se encuentra disponible en nuestro medio, tiene la dificultad de ser por vía im y su costo actual versus utilidad se ha cuestionado. Actualmente, se realiza estudio evaluando el empleo de vitamina A oral. Fórmulas o nutrientes como el ácido docosahexaenoico (DHA) que tiene propiedades antiinflamatorias e inositol, que favorece la producción de surfactante, son intervenciones que requieren de mayor estudio. Sin embargo, un estudio del 2017, empleando DHA enteral en prematuros extremos no mostró beneficios sobre incidencia de DBP.

El empleo de leche materna versus fórmula ha ido aumentando evidencia como factor protector de DBP, presumiblemente por su capacidad antioxidante.

Es importante controlar los aportes y niveles de calcio, magnesio y fósforo, todos muy importantes para una adecuada función respiratoria.

Fármacos

Corticoides. Metaanálisis de estudios controlados, administrando dexametasona a RN de muy bajo peso en VM desde las primeras horas de vida, se asociaron con una menor incidencia de DBP. Sin embargo, los beneficios del empleo de esteroides para prevenir y/o tratar la DBP no superan los riesgos de su administración, en particular potenciales efectos neurológicos adversos, por lo cual no se aconseja su empleo (ver Tabla 34-2).

En el 2005 Doyle y cols. emplearon dexametasona a dosis baja en RNMBPN que requerían VM por más de 7 días (estudio DART). Encontraron que el grupo tratado pudo ser extubado en mayor proporción. El esquema empleado fue: dexametasona 0,15 mg/kg día por 3 días; 0,10 mg/kg día por 3 días; 0,10 mg/kg día por 2 días. Total: 0,89 mg/kg en 10 días. En el seguimiento de 2 años no se encontró efectos adversos en los tratados. El mismo autor también ha descrito que en centros con alta incidencia de DBP los corticoides pueden disminuir el riesgo de PC o muerte, al contrario de los con baja incidencia de DBP.

Tabla 34-2. Riesgos potenciales de administración de corticoides en recién nacidos

Sistema	Riesgo potencial
Cardiovascular	Hipertensión arterial Miocardiopatía hipertrófica
Pulmonar	Disminución de multiplicación celular
Metabólico	Hiperglicemia Proteólisis Disminución del crecimiento
Endocrino	Supresión adrenal
Renal	Hipercalciuria Nefrocalcinosis
Gastrointestinal	Perforación gástrica Hemorragia digestiva
Hematoinmunológico	Leucocitosis Trombocitosis Inmunodepresión Infecciones
SNC	Disminución crecimiento craneano Alteración neuromotora y parálisis cerebral
Ocular	Aumento riesgo de retinopatía
Osteomuscular	Osteopenia Miopatía

También se ha empleado hidrocortisona (HC) para prevenir/tratar DBP, pero su eficacia y seguridad no están bien establecidas. En un estudio controlado (2016, PREMILOC) se administró HC precoz, primeros 10 días de vida, a dosis baja en RN < 28 semanas de EG, y este esquema se asoció con menos DBP o muerte. Los resultados del seguimiento a 2 años no mostraron diferencias en déficits neurológicos respecto a grupo control.

En un estudio de 3 centros de Taiwan y EE.UU., Yeh y cols. emplearon budesonide instilado junto a surfactante como vehículo, en RNMBPN que se indicaba surfactante. El grupo tratado tuvo una menor incidencia de DBP/muerte, sin efectos adversos en el seguimiento a 2 años. Estos resultados son alentadores, pero se requerirá de nuevos estudios.

En otro estudio controlado (Dazzler, 2015) con budesonide inhalado desde el nacimiento hasta que dejaran de recibir apoyo respiratorio, en menores de 28 semanas EG, se encontró una mayor mortalidad en el grupo tratado.

En nuestro centro con frecuencia empleamos dexametasona en dosis baja, 0,05 a 0,3 mg/kg/día, y períodos cortos de 5 a 7 días, en RNMBPN, aún en respirador, a los 14 días de edad. Algunos han recomendado emplear una preparación de dexametasona que no contenga sulfitos, que se ha asociado con menor neurotoxicidad en animales (en Chile no está disponible).

El empleo de **surfactante** exógeno no disminuye la incidencia de DBP. Sin embargo, ha disminuido la mortalidad de RN de muy bajo peso con EMH, con lo cual sobreviven más niños con riesgo de presentar DBP. En algunos de los estudios iniciales con surfactante, se encontró una mayor sobrevida sin DBP en los que lo recibían. Lo que es claro es que ha disminuido la presentación más severa o clásica.

El empleo de **cafeína** se ha asociado con menor DBP y se discute si también a un mejor resultado en el neurodesarrollo; y su efecto benéfico es mayor si se usa precozmente, antes de los 3 días de edad. Sin embargo, no existe evidencia para indicarla profilácticamente. Por lo tanto, las indicaciones para dar cafeína en prematuros siguen siendo: para el tratamiento de apneas y preextubación.

No existe evidencia suficiente para el empleo de antioxidantes como SOD, selenio u otros.

Diuréticos. La furosemida disminuye la resistencia pulmonar y mejora la distensibilidad en la DBP. Sin embargo, este es un efecto agudo y no se ha demostrado que el uso prolongado de diuréticos cambie el pronóstico de la enfermedad. Además, el uso crónico de diuréticos, en especial la furosemida, puede producir graves trastornos hidroelectrolíticos y alcalosis metabólica con disminución de la ventilación. Su uso también produce hipercalciuria, lo que se ha asociado con nefrocalcinosis y mayor riesgo de enfermedad metabólica ósea. Por lo tanto, su uso debe estar restringido a tratar episodios de descompensación aguda con edema pulmonar y por períodos cortos (1 mg/kg dosis c/12 h por 1 a 2 días).

Excepcionalmente, si se emplea por períodos más largos es preferible administrarlo en días alternos (1 a 2 mg/kg c/48 h). Ocasionalmente, se emplean los diuréticos hidroclorotiazida con espironolactona, aunque su efectividad es menor a la de la furosemida, pero con menos efectos laterales.

Broncodilatadores. Los agonistas betaadrenérgicos como el salbutamol pueden producir una caída transitoria en la resistencia pulmonar en pacientes con DBP establecida. Tampoco se ha demostrado que su empleo a largo plazo cambie el curso de la enfermedad. Hay que advertir que se ha descrito una reacción paradojal con agravación clínica al emplear broncodilatadores betaadrenérgicos en los casos en que la DBP severa en prematuros extremos se puede acompañar de traqueobroncomalacia importante (diagnóstico con TC pulmonar).

Vasodilatadores pulmonares. Se ha estimado (mediante ecocardiografía) que del 16% al 25% de los RN con DBP tienen hipertensión pulmonar (HP). Sin embargo, no existe evidencia disponible suficiente como para hacer recomendaciones de tratamiento, aunque los resultados recientes más promisorios son con sildenafil. Estudios con óxido nítrico inhalado, que puede tener un efecto regulador de la vasculatura pulmonar y angiogénesis, no han resultado beneficiosos. Puede intentarse en casos seleccionados, teniendo también en cuenta el alto costo de esta terapia.

La ventilación a alta frecuencia no muestra resultados consistentes en relación con disminuir riesgo de DBP. En estudios, empleando ventilación sincronizada, no se ha demostrado una disminución en DBP, si bien se reduce la duración de la VM. En todo caso, todos los ventiladores modernos son sincronizados.

Perspectivas futuras

Las proyecciones actuales son que la incidencia de la prematuridad aumente en el tiempo y, por tanto, la DBP. Por ser esta una enfermedad tan multifactorial es difícil pensar que con solo una terapia se logre controlar. Lo más probable es que se requiera un conjunto de medidas con efectos benéficos para lograr atenuar la DBP. Aún experimental, aparece el empleo de moduladores de inflamación, factores de desarrollo vascular y terapia génica.

Uso de células madre mesenquimales. Las células madre mesenquimales (CMM) también conocidas como células madre estromales o MSC (del inglés *Mesenchymal Stem Cells*), son células multipotenciales primitivas, con morfología fibroblastoide, con la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células. En los últimos años, varios investigadores han reportado potenciales efectos benéficos con el uso de CMM en disminuir o atenuar varios de los posibles mecanismos pagogénicos de la DBP. En distintos modelos experimentales de DBP se han demostrado efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antiapoptóticos y, por otro lado, efectos tróficos y proangiogénicos. En un estudio piloto preclínico, Chang y cols., administraron vía intratraqueal CMM derivadas de sangre de cordón umbilical humano en 9 prematuros ventilados de 25 semanas de gestación con un alto riesgo de desarrollar DBP a los 10 días luego de nacer. Este trasplante fue bien tolerado, sin efectos adversos serios atribuibles al tratamiento durante el período observado. El pequeño grupo de niños tratados mostró menores niveles de citoquinas proinflamatorias en aspirado endotraqueal y la severidad de la DBP fue menor comparada con un grupo control similar. Estos promisorios resultados pilotos han llevado a conducir los primeros estudios clínicos controlados actualmente en desarrollo. Hay muchos aspectos que pueden afectar esta posible terapia: dosis, modo de administración, efectos adversos, seguimiento, etc., siendo aún una terapia experimental.

Otras terapias. Diversos estudios preclínicos en animales muestran una disminución del daño pulmonar por hiperoxia en: dieta enriquecida con DHA a madres (que tiene propiedades anti inflamatorias); vitamina D posnatal; omeprazol pre y posnatal; proteína C y antagonista de interleukina-1 (IL-1 Ra).

El potencial de intervenir sobre el microbioma respiratorio seguramente será objetivo de estudios futuros.

Estimulación y cuidado de padres

Estos niños suelen requerir de un largo tiempo de hospitalización, por lo cual es importante hacer un plan de estimulación y atención temprana. Debe promoverse la visita frecuente de los padres y su participación en el cuidado de sus hijos.

La kinesioterapia se debe considerar cuando existen atelectasias importantes o secreciones abundantes, y debe efectuarse kinesioterapia cuidadosamente al ser estos pacientes muy lábiles y que fácilmente desaturan con este procedimiento.

Manejo domiciliario

Dado el largo tiempo de hospitalización y requerimientos de O_2 de un gran número de pacientes con DBP, se ha tenido éxito en la oxigenoterapia domiciliaria. Los siguientes requisitos pre alta parecen razonables:

- Edad corregida mayor de > 36 semanas.
- Capacidad adecuada para alimentarse.
- Requerimiento de O_2 máximo de FiO_2 al 30% o al 35%.
- Padres idóneos y condiciones adecuadas en el hogar.

En nuestra institución, estos pacientes son controlados periódicamente con registro de saturometría de al menos 8 h para determinar los requerimientos de O_2. El criterio para suspender O_2 es variable entre centros, en el nuestro la SaO_2 debe mantenerse sobre 90 por más del 97% del tiempo consolidado sin aporte adicional de O_2, y el promedio de SaO_2 igual o mayor a 93; otros centros son menos estrictos.

PRONÓSTICO

Actualmente, con las formas menos severas de DBP la mortalidad es baja. Los sobrevivientes presentan una alta incidencia de cuadros respiratorios a repetición durante el primer año de vida, requiriendo hospitalizaciones frecuentes.

Seguimientos con estudios de función pulmonar muestran una progresiva mejoría durante los primeros años de vida. La presencia de HP asociada a DBP agrava el pronóstico. Se han descrito anormalidades de la reactividad de la vía aérea en niños mayores de 7 años y adolescentes con antecedentes de DBP. En adultos puede asociarse con mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica obstructiva.

En algunos estudios, se ha observado un mayor riesgo de muerte súbita y de hipertensión arterial sistémica en lactantes con DBP.

La DBP es un importante factor asociado con peor pronóstico neurológico para el RN de muy bajo peso. También se ha observado un retraso en el crecimiento pondoestatural en los niños afectados con DBP, incluso hasta la adolescencia.

BIBLIOGRAFÍA

Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG *et al.* Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr 2017; 181:12-28.

Avery ME, Tooley WH, Keller JB *et al.* Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. Pediatrics 1987; 79:26.

Baud O, Maury L, Lebail F *et al.* Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. Lancet 2016; 387:1827-36.

Baud O, Trousson C, Biran V *et al*; PREMILOC Trial Group.

Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. JAMA 2017; 317(13):1329-37.

Bassler D, Plavka R, Shinwell ES *et al*; NEUROSIS Trial Group. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. N Engl J Med 2015; 373(16):1497-06.

Bhandari A, Bhandari V. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. Paediatr Respir Rev 2013; 14(3):173-79.

Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: A systematic review of RCTs. BMC Pediatrics 2001; 1:1-14.

Carlo WA. Gentle ventilation: The new evidence from the SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network, and Neocosur Network trials. Early Hum Dev 2012; 88:S81-3.

Chang YS, Ahn S, Yoo H *et al.* Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. J Pediatr 2014; 164(5):966-72.

Collins CT, Makrides M, McPhee AJ *et al.* Docosahexaenoic Acid and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. N Engl J Med 2017; 376:1245-55.

Collins JJP, Tibboel D, de Kleer IM, Reiss IKM, Rottier RJ. The Future of Bronchopulmonary Dysplasia: Emerging Pathophysiological Concepts and Potential New Avenues of Treatment. Front Med (Lausanne) 2017; 4:61.

Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. Pediatrics 2014; 133:171-74.

Couroucli XI, Placencia JL, Cates LA, Suresh GK. Should we still use vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia? J Perinatol 2016; 36(8):581-85.

Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. J Clin Med 2017; 6:4.

Doyle LW, Davis PG, Morley CJ *et al*; DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. Pediatrics 2006; 117(1):75-83.

Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) posnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2014; 5: CD001146.

Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) posnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2014; (5):CD001145.

Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis 1988; 137(5):1159-64.

Ghanta S, Leeman KT, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2013; 37:115-23.

González A, Sosenko Y, Chandar J *et al.* Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1.000 g or less. J Pediatr 1996; 128:470.

Herbert S, Tulloh R. Sildenafil, pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. Early Hum Dev 2016; 102:21-24.

Jobe A, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1723-29.

Jain D, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: clinical perspective. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2014; 134-44.

Kadmon G, Schiller O, Dagan T *et al.* Pulmonary hypertension specific treatment in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 2017; 52(1):77-83.

Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. Clin Perinatol 2015; 42(4):781-96.

Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. Br J Clin Pharmacol 2017; 83(1):180-91.

Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. J Pediatr 2017; pii: S0022-3476(17)30370-0.

Lodha A, Seshia M, McMillan DD *et al*; Canadian Neonatal Network. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. JAMA Pediatr 2015; 169(1):33-38.

Marshall G, Valenzuela D, Tapia JL *et al*, for the Neocosur Neonatal Network. Risk prediction of Bronchopulmonary dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. APS 2017.

Möbius MA, Rüdiger M. Mesenchymal stromal cells in the development and therapy of bronchopulmonary dysplasia. Mol Cell Pediatr 2016; 3(1):18.

Mourani PM, Abman SH. Pulmonary Hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 2015; 42:839-55.

Nelin LD, Bhandari V. How to decrease bronchopulmonary dysplasia in your neonatal intensive care unit today and "tomorrow". F1000Res 2017; 6:539.

Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276:357.

Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. Oxid Med Cell Longev 2016; 2768365.

Poindexter BB, Martin CR. Impact of nutrition on bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 2015; 42:797-806.

Rhein L, Simoneau T, Davis J *et al.* Reference values of nocturnal oxygenation for use in outpatient oxygen weaning protocols in premature infants. Pediatr Pulmonol 2012; 47(5):453-59.

Rostas SE, McPherson C. Systemic Corticosteroids for the Prevention of BPD: Picking the Right Drug for the Right Baby. Neonatal Netw 2016; 35(4):234-39.

Shennan AT, Dunn MS, Ame Ohlsson A *et al.* Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. Pediatrics 1998; 82:527-32.

Spiegler J, Preuß M, Gebauer C *et al*. Does breastmilk influence the development of bronchopulmonary dysplasia? J Pediatr 2016; 169:76-80.

Tapia JL, Sánchez I, Lara X, Aguayo G. Incidencia de DBP. Rev Chil Pediatr 1990; 61:130.

Tapia JL, Ramírez R, Cifuentes J *et al*. The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1998; 132:48.

Tapia JL, Agost D, Alegría A *et al*. Bronchopulmonary dysplasia: Incidence, risk factors and resource utilization in a very low birth weight infant South-american population. J Pediatr (Río J) 2006; 82:15-20.

Tapia JL, Urzua S, Bancalari A *et al*. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. J Pediatr 2012; 161:75-80e1.

Torchin H, Ancel PY, Goffinet F *et al*. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. Pediatrics 2016; 137(3):e20152163.

Tyson Je, Wright LL, Oh W *et al*. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. N Engl J Med 1999; 340(25):1962-68.

Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E *et al*. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. Pediatrics 2004; 114:1305-11.

Yeh TF, Chen CM, Wu SY *et al*. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193(1):86-95.

RETINOPATÍA DEL PREMATURO

R. Álvarez N. • C. Salgado A. • D. Masoli L. • J. L. Tapia I.

35

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad que ocurre en el recién nacido (RN) de pretérmino y afecta los vasos sanguíneos de la retina en desarrollo. Se caracteriza por la formación de *shunts* vasculares, neovascularización y, en sus formas más severas, produce un desprendimiento de retina traccional y ceguera.

EPIDEMIOLOGÍA

La descripción original de la enfermedad fue realizada por Terry en 1942, en niños prematuros ciegos, en quienes se había utilizado altas concentraciones de oxígeno en incubadoras cerradas. Se le llamó "fibroplasia retrolental" y probablemente representaba a la etapa 5 actual (desprendimiento total de retina). En aquellos años, en los EE.UU., se estimó que cerca de 1.000 niños quedaban ciegos cada año debido a esta enfermedad. Se relacionó entonces la ocurrencia de esta patología con el uso liberal del O_2, lo que se confirmó en 1956, luego de que se publicaran los resultados de un importante estudio colaborativo. Posteriormente, se observó una marcada caída en la incidencia de ROP al desarrollarse técnicas de monitorización y mayor cuidado en el uso del O_2. Sin embargo, el aumento de la sobrevida de RN prematuros extremos, permite que existan cada vez más niños expuestos al riesgo de desarrollar ROP.

Es así como, hoy en día, a nivel mundial, la ROP deja cada año a 20.000 niños con un deterioro severo de la visión o ceguera. Su contribución a la ceguera en los EE.UU. se estima del 14% y en países en desarrollo probablemente excede el 20%. En países con adecuados cuidados intensivos neonatales, afecta principalmente a los menores de 28 semanas, sin embargo en países en desarrollo se observa también en niños de mayor EG. En nuestro país, Gilbert y cols. en 1994 mostraron que la ROP constituía el 18% de todos los niños con pérdida visual grave. En nuestro centro la incidencia de ROP fue de 21,1% de los RN 500 a 1.500 g al nacer, entre los años 2001 a 2014 (Tabla 35-1).

Tabla 35-1. Incidencia de ROP.

Edad gestacional semanas	%
24-25	53,3
26-27	50,0
28-29	16,1
30-31	9,8
32-33	10.0
Total	21,1

Unidad de Neonatología PUC. 2001-2014.

La incidencia está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso de nacimiento. Así, el Estudio Multicéntrico de Crioterapia para la Retinopatía del Prematuro, Cryo-ROP de su sigla en inglés, que incluyó a 4.099 prematuros menores de 1.250 g, mostró que el 66% de los niños desarrolló algún grado de ROP, cifra que cambiaba al 82% para los menores de 1.000 g y al 90% para los de menos de 750 g. En el grupo total, el 6% alcanzó una forma de retinopatía avanzada ("enfermedad umbral"), la que si no era tratada mediante crioterapia llevaba en la mitad de los casos a desprendimiento de retina o resultados igualmente adversos.

La Red Neonatal del NIH en los Estados Unidos, ha reportado una disminución en la incidencia de ROP de grado mayor o igual a 3 desde el 19% en 2003 al 11% en 2012, en niños menores de 29 semanas y menos de 1.500 g al nacer. Los datos en los últimos 15 años en la Red Neonatal Sudamericana Neocosur (datos por publicar) muestran una incidencia global de ROP, cualquier grado, de 25% en menores de 1.500 g, pero observándose una disminución significativa desde el 29% a comienzos de los 2000 hasta el 17% en el año 2014. La disminución descrita en ambas redes puede estar relacionada con un manejo más cuidadoso de los aportes de oxígeno y su monitorización, así como estrategias de soporte respiratorio más conservadoras en este grupo de pacientes.

ETIOPATOGENIA

La vascularización retinal es vital para la entrega adecuada de oxígeno, nutriente y otros factores a los tejidos. Las células endoteliales, que juegan un rol fundamental, tanto en vasculogénesis como angiogénesis, producen factor de crecimiento insulino-símil tipo I (IGF-1). Esta hormona anabólica posee efectos mitogénicos, de diferenciación, antiapoptóticos, metabólicos y juega un rol importante en la síntesis del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Durante el desarrollo retinal normal de los humanos, los vasos comienzan a crecer radialmente desde el nervio óptico hacia la ora serrata alrededor de las 14 semanas de EG y alcanzan la periferia hacia el término. La mayoría de los estudios experimentales de ROP son en ratas y ratones, en quienes la vascularización normalmente ocurre durante las primeras semanas de vida extrauterina. El crecimiento vascular normal es estimulado por el VEGF y otros factores en respuesta a la hipoxia fisiológica que aparece frente a los vasos, cuando la retina neural madura. La hipoxia es un potente factor angiogénico, aumentando la producción de IGF-1 y secundariamente VEGF. Se requieren niveles mínimos de IGF-1 para activar las vías de producción de VEGF (promoviendo la proliferación de células vasculares endoteliales a nivel de la retina).

A diferencia de los niños de término, un niño prematuro tiene una retina incompletamente vascularizada al nacer y niveles bajos de IGF-1 y VEGF a nivel retinal comparados con los niveles *in utero*. Tras un parto prematuro, los niveles de IGF-1 caen rápidamente a un nivel menor de 10 ng/mL comparado con un nivel mayor a 50 *in utero* entre las 23 a 30 semanas. Niveles persistentemente bajos de IGF-I se relacionan no solamente con ROP, sino también con un pobre crecimiento, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante.

Un hallazgo característico de la ROP es una alteración de la angiogénesis normal, que conlleva hipoxia tisular e insuficiencia de nutrientes que, a su vez, produce una angiogénesis proliferativa (patológica).

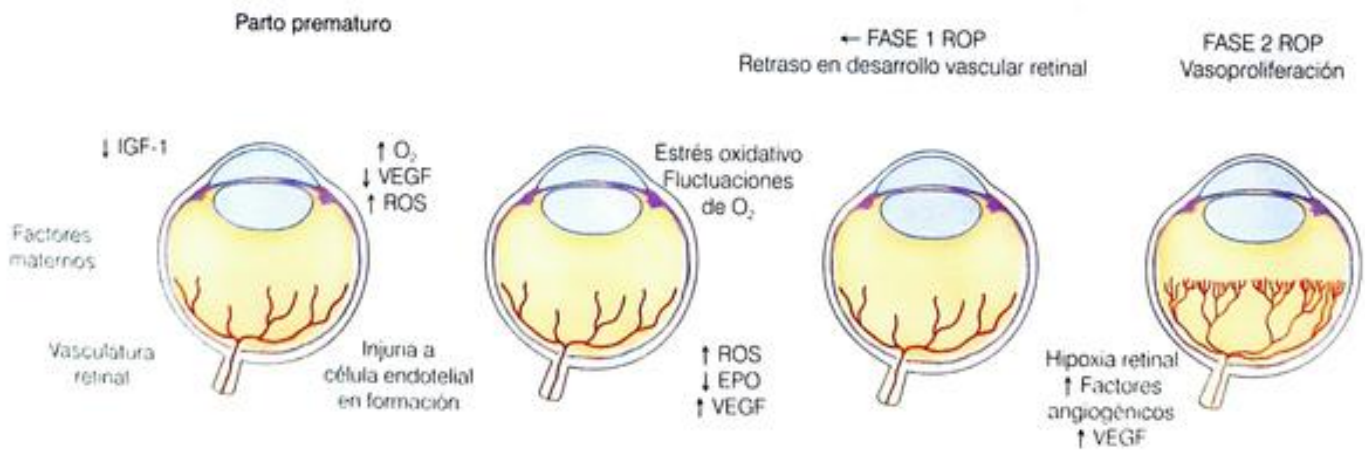
El periodo inicial de los prematuros extremos se caracteriza por una dificultad en la adaptación a la vida extra uterina, deficiencia energética, infecciones, hiperglicemia, bajos niveles de IGF-1,y una oxigenación no fisiológica con períodos de hipoxia e hiperoxia. Un estudio sueco muestra que una poca ganacia de peso inicial es un muy buen predictor de ROP.

Se ha demostrado que algunos de los factores asociados con el desarrollo de ROP afectan, incluso, en ausencia de estrés oxidativo, entre ellos, la hipercapnia, acidosis, infecciones sistémicas y la restricción de crecimiento extrauterino. También existirían factores genéticos.

En el prematuro, la vasculogénesis se detiene en algún punto por obra de alguna noxa que destruye el endotelio vascular de la red capilar primitiva. En la zona de la retina límite, entre retina vascular y avascular, se establece entonces un *shunt* arteriovenoso que es morfológicamente visible como una línea o lomo, cesando momentáneamente la actividad vascular. Días o semanas después dicha actividad se reinicia, momento en el cual las células endoteliales inmaduras y mesenquimáticas primitivas dentro del *shunt* pueden diferenciarse a endotelio normal (más del 90% de las veces) o bien formar vasos sanguíneos no diferenciados (neovasos) que crecen hacia la superficie retinal y cavidad vítrea, formando a su alrededor membranas contráctiles capaces de producir un desprendimiento de retina. La adopción de este último camino sería también favorecida por la generación de "factores de neovascularización" que surgen en el área de retina no vascularizada. Se cree que serían las células mesenquimáticas que, al someterse a condiciones de hiperoxia y desnutrición, desarrollarían *gap junctions* entre ellas, interfiriendo con el proceso normal de vasculogénesis, gatillando así una respuesta de neovascularización patológica.

Ashton observó en un estudio animal que la exposición a hiperoxia produce una vaso-obliteración de los capilares recién formados. Al retornar a niveles de O_2 ambiental ocurría una fase vaso-proliferativa. De aquí la descripción de las **2 fases** de ROP (Figura 35-1).

Figura 35-1. Fases de la retinopatía del prematuro.



Fase 1 (hiperoxia). Ocurre una detención en el crecimiento de los vasos sanguíneos y regresión de algunos vasos ya formados, dejando a la retina periférica en maduración avascular y desprovista de nutrientes y O_2. Existe una diferencia entre lo que se observa en el modelo de ratón (vasoobliteración) y en el de rata (menor desarrollo vascular). Este último se asemeja más a lo que ocurre en humanos. Esta fase se extiende desde el nacimiento hasta las 30 a 34 semanas (edad en que comienzan a aparecer los hallazgos oculares detectables por oftalmoscopía).

Fase 2 (isquemia-hipoxia). Factores angiogénicos, tales como el VEGF o el uso de eritropoyetina, estimularían a las células mesenquimáticas en la retina isquémica a generar neovasos. Estos nuevos vasos sanguíneos no son maduros y no responderían a los mecanismos regulatorios normales. El inicio de la segunda fase no ha sido bien definido, pero debe considerarse ante la presencia de cualquier etapa de ROP visualizada a la oftalmoscopía o al comienzo de la neovascularización de la etapa 3.

El factor de riesgo más importante para la aparición de ROP es la prematuridad en sí misma; a menor peso de nacimiento y edad gestacional, mayor riesgo de ROP. Un segundo factor claramente involucrado es el O_2. Desde la perspectiva molecular, serían los radicales libres derivados del O_2 los mediadores directos del daño celular, pero no hay pruebas definitivas que concluyan cuál es la concentración de O_2 óptima o la duración de estos períodos de hipoxia-hiperoxias patológicas que se relacionan con un riesgo de desarrollar ROP.

Los tres grandes estudios que relacionaron objetivo de saturación con incidencia de ROP (STOP-ROP, SUPPORT y BOOST-II) mostraron resultados interesantes y muy claros. Los 3 tenían distintos criterios de inclusión, pero consideraron en general a niños prematuros extremos en riesgo de desarrollar ROP. En ellos se comparó 2 intervalos de objetivo de saturación ("alta" y "baja" saturación), pero en el STOP-ROP ambos intervalos (más alta y más baja saturación) estaban por sobre los objetivos utilizados por los otros 2 estudios (de hecho el grupo de "baja saturación" del STOP-ROP se traslapaba con el grupo de "alta saturación" del SUPPORT y BOOST-II). Estos últimos tenían grupos de saturación objetivo iguales entre ellos (85%-89% versus 91%-95%). El STOP-ROP fue el único que no encontró diferencias significativas en la incidencia de ROP (aunque evidenció efectos adversos a nivel pulmonar en el grupo de saturación más alta). En los otros 2 estudios, en cambio, se observó mayor mortalidad en el grupo con "baja saturación"; en el SUPPORT, además, se encontró menor incidencia de ROP en este mismo grupo.

Finalmente, se han descrito otros factores de riesgo de ROP: restricción de crecimiento intrauterino, corioamnionitis, exceso de luz ambiental, hiperglicemia, hipercarbia, transfusiones sanguíneas, hemorragia intracraneana, episodios de apnea y bradicardia, SDR, sepsis (especialmente fúngicas), nutrición parenteral prolongada, acidosis, uso de ventilación mecánica, dexametasona y uso de drogas autonómicas (cafeína, dopamina), entre otros. Existe controversia acerca del efecto deletéreo de la eritropoyetina en ROP, por lo cual al menos su empleo precoz se ha restringido bastante. La alimentación con leche materna se ha asociado con un menor riesgo de ROP.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, mediante el examen de fondo de ojo dilatado con oftalmoscopio binocular indirecto. La retinopatía se tipifica en 5 etapas de acuerdo a la clasificación internacional de la ROP.

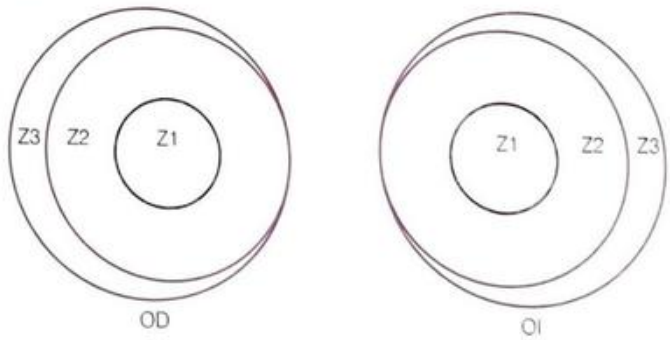
Clasificación internacional de la retinopatía del prematuro

Esta clasificación contempla tres parámetros:

- La localización (zona) de la enfermedad en la retina.
- La extensión (meridianos horarios) de la vascularización en desarrollo comprometida.
- La severidad (etapa) de la vascularización anormal observada.

Localización. Se define por tres zonas (Figura 35-2). La Zona I es un círculo centrado en la papila cuyo radio es de la distancia de la fóvea a la papila. La Zona II es un círculo también centrado en la papila cuyo radio es la distancia de la papila a la ora serrata nasal. La Zona III es un creciente que se encuentra por fuera de la Zona II.

Figura 35-2. Zonas de localización de la ROP.



Extensión. Se mide en 12 meridianos horarios de 30 grados cada uno.

Severidad. La severidad de la ROP se define por 5 etapas y se diagnostica según la etapa más severa que esté presente:

- **Etapa 1.** Línea de demarcación: es una línea blanquecina fina que separa la retina avascular (anterior) de la vascularizada (posterior).
- **Etapa 2.** Lomo: es la adquisición de ancho y alto, es decir, volumen por parte de la línea de demarcación. El lomo se eleva sobre el plano retinal. Pueden existir penachos aislados de neovascularización en ubicación posterior al lomo.

- **Etapa 3.** Lomo con proliferación fibrovascular extrarretinal: se observa neovascularización extrarretinal que prolifera hacia el vítreo, dándole un aspecto finamente aserrado al lomo.
- **Etapa 4.** Desprendimiento de retina subtotal:
  - Sin compromiso macular.
  - Con compromiso macular.
- **Etapa 5.** Desprendimiento de retina total: el desprendimiento adquiere la forma de un túnel, que puede ser según sus extremos, anterior y posterior.

La **enfermedad plus** es un parámetro adicional a los tres mencionados. Se caracteriza por dilatación de las venas y tortuosidad de las arterias del polo posterior. Adicionalmente los vasos iridianos pueden estar dilatados como consecuencia de la dilatación de la túnica vasculosa lentis. Cuando la enfermedad plus está presente, se agrega un signo (+) a la etapa de la ROP. Se define como **enfermedad pre-plus** las alteraciones vasculares del polo posterior que no alcanzan a cumplir los criterios de enfermedad plus. Una variante es la **ROP posterior agresiva (ROP P-A)**. Se caracteriza por

Figura 35-3. Zonas de localización de la ROP.

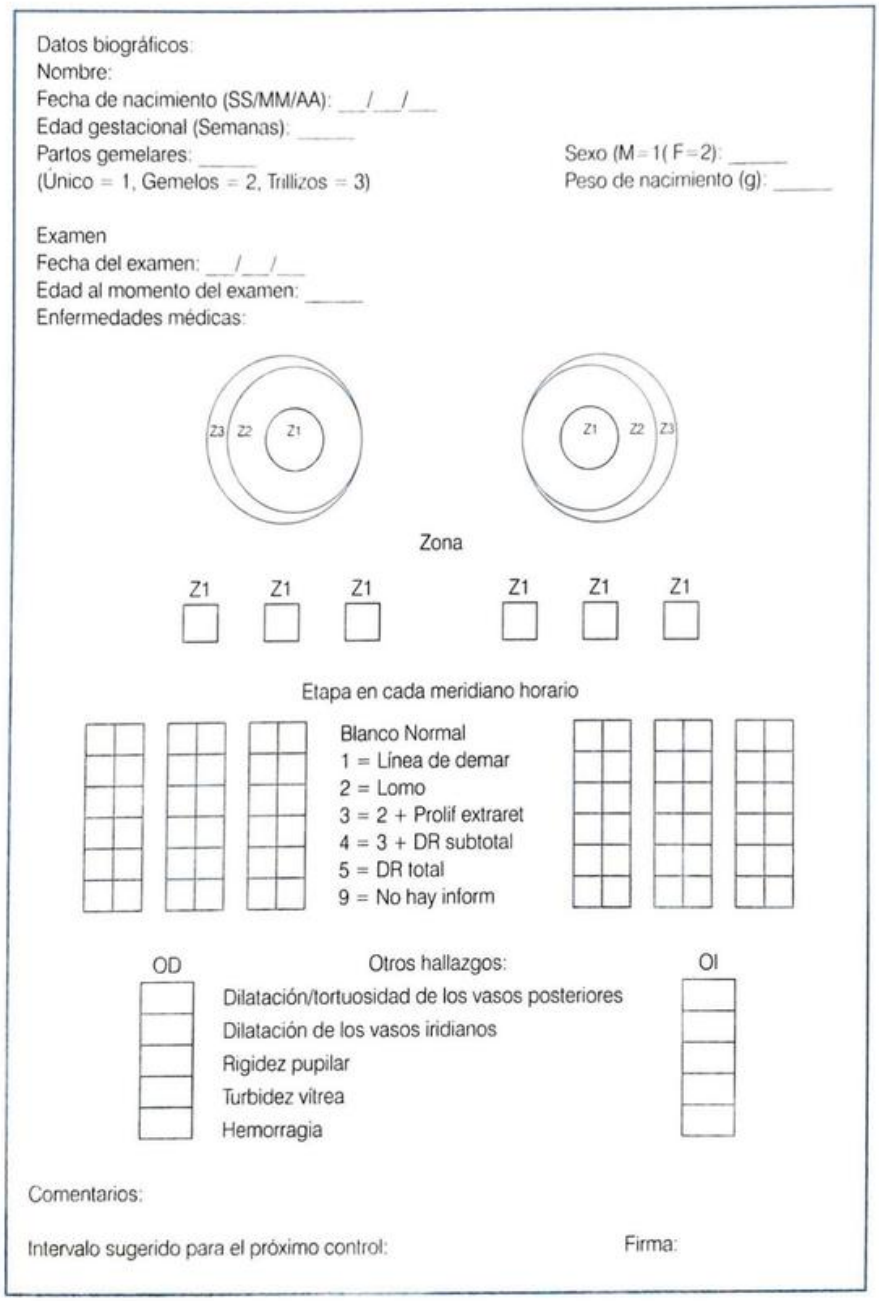
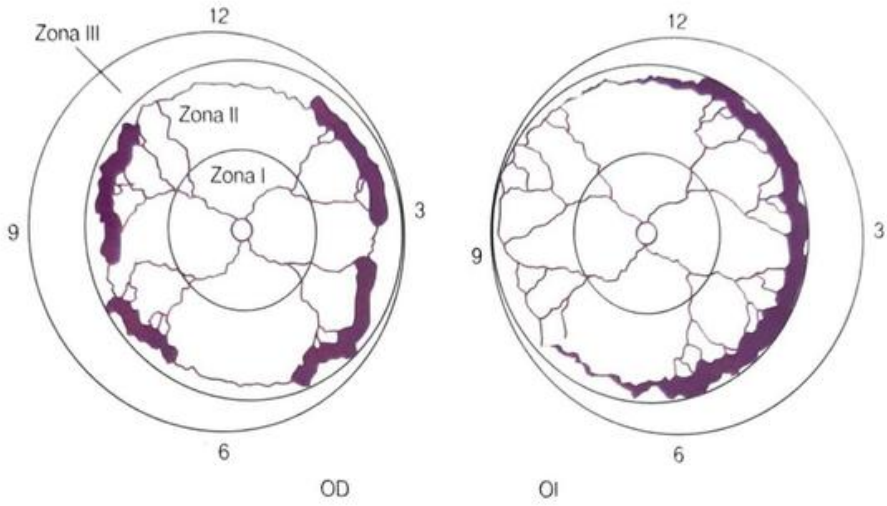


Figura 35-4. Enfermedad umbral.



presentarse en Zona I o II posterior y progresa a etapa 5 en el 50% si no es tratada. Existe gran dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior, siendo difícil diferenciar arteriolas de vénulas, y no evoluciona pasando por las etapas clásicas 1 a 3.

SEGUIMIENTO

El primer examen se hace entre las 4 y 6 semanas de edad cronológica. Por lo general, se recomienda hacerlo a todos los < 1.500 g y/o ≤ 30 semanas después de nacer. En Chile, se recomienda en todos los RN < 32 semanas. Posteriormente, se realiza un seguimiento cada dos semanas hasta que se completa la vascularización o hasta alcanzar la etapa preumbral, empleando ficha según Figura 35-3. De acuerdo con el estudio Cryo-ROP, se define como enfermedad preumbral a cualquier Etapa en Zona I, Etapa 2 en Zona II, más enfermedad plus (+), o Etapa 3 en Zona II. Desde este momento, el seguimiento es cada una semana hasta que se completa la vascularización o hasta alcanzar la enfermedad umbral (Figura 35-4). Según el estudio Cryo-ROP, se define como enfermedad umbral al menos a 5 meridianos horarios continuos u 8 discontinuos de Etapa 3 en Zona I o II más enfermedad plus (+). El estudio Cryo-ROP también demostró que al alcanzar la enfermedad umbral está indicado realizar el tratamiento de ablación retinal periférica con crioterapia. Posteriormente, se ha reemplazado la crioterapia por fotocoagulación retinal con láser, con resultados equivalentes y menos complicaciones. Recientemente, el Estudio Cooperativo de Tratamiento Temprano para la ROP, ETROP de su sigla en inglés, identificó subgrupos de pacientes en los cuales el tratamiento temprano permite obtener mejores resultados, tanto funcionales como anatómicos, que el tratamiento de acuerdo a las indicaciones convencionales del Cryo-ROP. De acuerdo a este estudio, la ROP se puede clasificar en Tipo 1 y Tipo 2, y está indicado realizar ablación retinal periférica en ROP Tipo 1 y seguimiento en ROP Tipo 2.

ROP Tipo 1:
- Zona I, cualquier etapa de ROP con enfermedad plus (+).
- Zona I, etapa 3 de ROP sin enfermedad plus (+).
- Zona II, etapa 2 o 3 de ROP con enfermedad plus (+).

ROP Tipo 2:
- Zona I, etapa 1 o 2 de ROP sin enfermedad plus (+).
- Zona II, etapa 3 de ROP sin enfermedad plus (+).

TRATAMIENTO

Crioterapia. Consiste en aplicar una onda de frío a la retina avascular mediante una sonda apoyada en la conjuntiva suprayacente. Se puede hacer con anestesia general o local. El estudio Cryo-ROP demostró que los ojos tratados presentaron un mejor pronóstico anatómico en aproximadamente el 50% de los casos y un mejor pronóstico funcional en un porcentaje algo menor.

Fotocoagulación. Consiste en aplicar energía láser de argón o diodo a la retina avascular mediante un oftalmoscopio binocular indirecto. Sus resultados son similares a la crioterapia. Sus ventajas radican en ser más fácil de administrar, mejor tolerado por el paciente y no requerir necesariamente anestesia local o general, siendo posible realizarlo con anestesia tópica con o sin sedación. El ETROP demostró que el tratamiento temprano permite disminuir la agudeza visual desfavorable desde el 19,5% al 14,5%. En cuanto al resultado anatómico, permitió disminuir el resultado desfavorable desde el 15,6% al 9,1%, a los 9 meses.

Inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial o *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Es la administración intravítrea de inhibidores del VEGF, como el bevacizumab (avastin) o el ranibizumab (lucentis). Este tratamiento ha adquirido enorme popularidad en la inhibición

de la neovascularización subretinal en la degeneración macular etárea. En 2011, se publicó el estudio Beat-ROP, el que, en forma prospectiva y randomizada, comparó el avastín versus láser convencional en el tratamiento de 150 RNPT con ROP en etapa 3 plus en Zona I y en Zona II. Demostró que la recurrencia en Zona I fue significativamente superior con láser que con avastín intravítreo (42% versus 6%), sin embargo, no demostró diferencia significativa en Zona II. La recurrencia fue más tardía con avastín que con láser convencional (16 versus 6 semanas) y no pudo estudiar su seguridad. Los inhibidores del VEGF son efectivos en inducir regresión de la ROP, especialmente en enfermedad posterior. Sin embargo, su efecto puede ser transitorio, con reactivación tardía, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Sus efectos sistémicos en órganos o tejidos en formación son desconocidos.

Recientemente, se han publicado pequeños estudios con propanolol con resultados promisorios en prevenir la progresión de la ROP. Sin embargo, pensamos que aún debe considerarse experimental, ya que se encuentran en desarrollo 2 estudios multicéntricos con propanolol profiláctico oral y otro empleándolo como gotas oftálmicas.

Cerclaje escleral. Es el implante de una banda de silicona epiescleral en 360° con el objetivo de producir una indentación circunferencial. Su indicación son los casos en etapa 4, sin embargo, actualmente la vitrectomía permite obtener buenos resultados en esta etapa. El éxito anatómico alcanza entre el 66% y el 70%.

Vitrectomía. Está indicada en los casos en etapa 5. Puede ser cerrada o a cielo abierto. Esta última técnica se indica en los casos con opacidad corneal. El éxito anatómico varía desde el 20% al 26% en los casos de ROP Zona I con túnel cerrado, al 60% al 70% en los con túnel abierto. Publicaciones recientes muestran buenos resultados visuales y anatómicos en ROP en etapa 4a, realizando vitrectomía cerrada con conservación del cristalino.

PRONÓSTICO

La ROP muestra una gran tendencia a la regresión en sus primeras etapas, con el 6% de los casos alcanzando etapa umbral. No obstante, si se llega a esta etapa, la probabilidad de desarrollar una alteración anatómica retinal es del 45% en casos no tratados y del 26% en los tratados. Por otra parte, la probabilidad de quedar con una mala visión es de aproximadamente el 60% en los no tratados y del 50% en los sometidos a tratamiento.

Los ojos que se complican con un desprendimiento de retina son susceptibles de ser tratados con cirugía vitreorretinal, pero ya en esta situación los resultados son malos, particularmente en los pacientes con ROP en etapa 5, consiguiéndose en ocasiones una aplicación de la retina, pero solo excepcionalmente una agudeza visual mínima. En los pacientes con ROP en etapa 4, especialmente en etapa 4a, el pronóstico es mejor.

Por último, se ha observado que los niños prematuros, y más aún los que han desarrollado ROP, presentan una mayor incidencia de otros problemas visuales como estrabismo, miopía, anisometropía, astigmatismo, etc. En los que presentaron una ROP que regresó se pueden presentar complicaciones tardías, por ejemplo, glaucoma y desprendimiento de retina de inicio tardío. Todo esto obliga a un seguimiento prolongado.

PREVENCIÓN

Al entender la diferencia que existe entre ambas fases de ROP, podemos deducir que las estrategias para reducir su incidencia serán distintas (o incluso diametralmente opuestas) en cada una. En la primera fase, el foco es prevenir la pérdida de vasos sanguíneos y la promoción del crecimiento vascular retinal normal. En la segunda fase, en cambio, lo crucial son aquellas medidas terapéuticas para lograr una regresión de la neovascularización para evitar el desprendimiento de retina. Esto es tan fundamental, que las medidas terapéuticas que pueden mejorar los eventos de la Fase 1 pueden empeorar la segunda fase (así, por ejemplo, la inhibición de la vasoproliferación en la Fase 2 puede llevar a una retina persistentemente avascular, que podría estimular la vasoproliferación posterior (como se observó en estudios con bevacizumab).

La prevención de la prematurez y el bajo peso de nacimiento constituyen los pilares fundamentales, por ser los factores de riesgo más importantes.

A la luz de los resultados de los 3 estudios más recientes, que evaluaron distintos objetivos de saturación y ROP, parece criterioso mantener el objetivo de saturación entre 90% y 94% y evitar también las fluctuaciones muy marcadas entre hiperoxia e hipoxia en niños prematuros extremos en riesgo de desarrollar ROP, sobre todo en la etapa más aguda. Esto con el objetivo de disminuir tanto la incidencia de ROP como de DBP asociados con niveles "altos" de saturación, evitando a la vez la mayor mortalidad relacionada con niveles "bajos" de saturación. Es importante que los RN susceptibles, prematuros de muy bajo peso, reciban una adecuada nutrición, dada la relación entre poca ganancia ponderal en las primeras semanas y riesgo de ROP. Conjuntamente, es importante la presencia de IGF-1. Los ácidos grasos PUFAs omega-3 se han relacionado a un menor riesgo de ROP, al menos experimentalmente. El ideal es que se nutran con leche humana, que aporta DHA entre otros componentes.

Estudios recientes han evaluado la suplementación precoz con IGF-I en prematuros extremos, con la idea de favorecer el crecimiento vascular retinal fisiológico. Algunos de estos estudios han utilizado plasma fresco congelado, que contiene variadas cantidades de IGF-I, resultando en un aumento muy transitorio de sus niveles plasmáticos. En un estudio multicéntrico en Fase 2, recientemente completado, se utilizó una infusión equimolar de IGF-I recombinante con su principal

proteína transportadora (IGFBP3), llamado mecasermina rinfabato. La población objetivo fueron prematuros de 23 a 27 semanas de EG y se utilizó hasta las 30 semanas de EG postmenstrual. Los resultados preliminares no mostraron diferencia en ROP, sin embargo, aquellos RN tratados tuvieron una significativa reducción en displasia broncopulmonar severa y hemorragia intraventricular severa. Sin duda, se requiere más investigación con esta terapia.

BIBLIOGRAFÍA

Álvarez R, López JM, Maul E, Cortés D. Retinopatía del prematuro: Análisis de factores de riesgo. Congreso Chileno de Oftalmología, diciembre de 2003.

American Academy of Pediatrics. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013; 131:188-96.

An International Classification of Retinopathy of Prematurity. Int Ophthalmol 1985; 8(1):3-10.

Bancalari A, González R, Vásquez C, Pradenas I. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con bevacizumab intravítreo. Rev Chil Pediatr 2013; 84 (3):300-07.

Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. Neonatology 2016; 109(4):369-76.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol 1988; 106:471-77.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Three months outcome. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol 1990; 108:195-201.

Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants ≤ 1250 g is associated with improved short-and long-term outcomes. J Perinatol 2006; 26:700-05.

Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 2003; 121(12):1684-94.

Fabres J, Álvarez R, Iturriaga H *et al.* Retinopatía del prematuro en RN de muy bajo peso de nacimiento: incidencia y factores de riesgo. XVIII Congreso Panamericano de Pediatría 1998; Libro de Resúmenes, 65.

Fielder AR. Preliminary results of treatment of eyes with high-risk prethreshold retinopathy of pre- maturity in the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 2003; 121(12):1769-71.

Freeman WR. Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy. Retinopathy of Prematurity. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998.

Gilbert C, Canovas R, Kocksch R, Foster A. Cause of blindness and severe visual impairment in children in Chile. Dev Med Child Neurol 1994; 36:326.

Hartnett ME, Penn J. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. N Engl J Med 2012; 367:2515-26.

Hartnett ME. Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist Therapy for Retinopathy of Prematurity. Clin Perinatol 2014; 41:925-43.

Hellström A, Hard AL, Engström E *et al.* Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. Pediatrics 2009; 123:638-45.

Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I *et al.* IGF-1 in the clinics: Use in retinopathy of prematurity, growth horm. IGF Res 2016; 30-31:75-80.

Hu J, Blair MP, Shapiro MJ *et al.* Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. Arch Ophthalmol 2012; 130(8):1000-06.

Hussein MA, Coats DK, Khan H, Paysse EA, Steinkuller PG, Kong L, O'Brian S. Evaluating the association of autonomic drug use to the development and severity of retinopathy of prematurity. J AAPOS 2014; 18(4):332-37.

Kandasamy Y, Kumar P, Hartley L. The effect of erythropoietim on the severity of retinopathy of prematurity. Eye 2014; 28:814-18.

Kaufman DA, Zanelli SA, Gurka MJ *et al.* Time outside targeted oxygen saturation range and retinopathy of prematurity. Early Hum Dev 2014; 90: S35-S40.

Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG *et al.* Off-Label use of intravitreal Bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in Progressive Threshold Retinopathy of Prematurity. Retina 2008; 28:S13-S18.

Liegl R, Löfqvist C, Hellström A, Smith LE. IGF-1 in retinopathy of prematurity. A CNS neurovascular disease. Early Hum Dev 2016.09.008.

Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J *et al.* Longitudinal Postnatal Weight and Insulin-like Growth Factor I Measurements in the Prediction of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol 2006; 124:1711-18.

Mintz-Hittner. Timing critical when using Avastin intravitreal therapy for ROP. AAP News 2011; 32:14.

Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity for the BEAT-ROP Cooperative Group. N Engl J Med 2011; 364:603-615.

Owen LA. Current concepts of oxygen management in retinopathy of prematurity. J Ophthalmic Vis Res 2014; 9(1):94-100.

Patel RD, Blair MP, Shapiro MJ *et al.* Significant treatment failure with intravitreal bevacizumb for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2012; 130(6):801-02.

Phelps D. Retinophaty of prematurity. Pediatr Clin North Am 1993; 40:705.

Prenner JL, Capone A Jr, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2004; 111(12):2271-73.

The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol 1987; 105(7):906-12.

The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.

Zhou J, Shukla V *et al.* Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics 2015; 136:1576-86.

MALFORMACIONES BRONCOPULMONARES CONGÉNITAS

I. Sánchez D. • J. A. Castro R. • J. C. Patillo S. • F. Vuletin S. • L. E. Vega-Briceño • C. García B. • J. L. Tapia I.

36

Las malformaciones broncopulmonares congénitas (MBP) son un grupo raro de anomalías que afectan la vía aérea, el parénquima pulmonar y su vasculatura. Representan un espectro amplio de anormalidades del desarrollo causadas por un aberrante desarrollo embriológico del pulmón en sus diferentes estadios de la vida intrauterina y, por lo tanto, se manifiestan de diversas formas dependiendo del momento anormal del desarrollo en que se produzcan y del nivel del árbol traqueobronquial que afecten. Gracias al advenimiento de la ecografía fetal y estudio Doppler, muchas de estas anomalías se detectan *in utero*. La historia natural de las MBP es muy variable, por lo que algunas pueden manifestarse clínicamente desde el período neonatal asociadas a signos de dificultad respiratoria severa, cuando se manifiestan como uma masa que desplaza el corazón y el mediastino, mientras que otras pueden ser asintomáticas y detectarse en la vida adulta en forma incidental. Algunas de ellas son benignas pero pueden eventualmente malignizar, mientras que otras, como el blastoma pleuropulmonar son siempre malignos en la etapa más tardía y pueden simular una MBP. Si las malformaciones son sintomáticas desde la infancia, no cabe duda de que la resección quirúrgica es la mejor alternativa; sin embargo, esta decisión puede ser compleja cuando las malformaciones son un hallazgo en un niño asintomático. Es difícil estimar la incidencia real de las MBP, ya que muchas pueden ser asintomáticas y no ser detectadas. El registro europeo para la vigilancia de malformaciones congénitas (EUROCAT) estimó el año 2008 una incidencia de malformaciones congénitas torácicas de 3,5/10.000 RN vivos.

EMBRIOLOGÍA PULMONAR

Para lograr una mejor comprensión del espectro clínico de estas malformaciones, es conveniente realizar una breve síntesis del desarrollo embriológico pulmonar normal.

Etapas del crecimiento y desarrollo intrauterino

Etapa embrionaria. Ocurre entre la 3ª y 5ª semanas postovulación. El pulmón se desarrolla a partir del intestino primitivo anterior. El surco laringotraqueal se desarrolla del endodermo anterior y se invagina formando el brote pulmonar. El tejido epitelial de todo el árbol respiratorio se desarrolla a partir de este brote primitivo.

Etapa pseudoglandular. Ocurre entre las semanas 5 y 16 semanas de gestación (EG). Las vías aéreas principales se desarrollan a través de divisiones dicotómicas del brote primitivo pulmonar. El mesénquima sigue a las vías aéreas y formará el futuro cartílago, músculo, tejido conectivo, vasos linfáticos y pulmonares. Es vital en este período la relación entre endodermo y mesodermo, ya que a las 16 semanas de EG todas las ramas de la porción conductora del árbol traqueobronquial, desde la tráquea hasta los bronquíolos terminales, quedan establecidos. Posterior a este período no se forman nuevas ramas.

Etapa canalicular. Ocurre entre las semanas 16 y 24 de EG y se caracteriza por la proliferación del mesénquima y el desarrollo de la irrigación sanguínea de éste. Los capilares se acercan a la vía aérea, con un progresivo aplanamiento del epitelio respiratorio desde cilíndrico hasta plano. Al término de este período se hace posible la respiración.

Etapa de saco terminal. Ocurre entre la semana 25 y 36 de EG. Durante esta etapa se transforman los bronquíolos terminales en bronquíolos respiratorios y aparecen los sáculos, que permiten el intercambio gaseoso. A través de toda la gestación el grosor del epitelio disminuye, de esta forma al nacer las vías aéreas proximales están delineadas por un epitelio columnar pseudoestratificado, las vías aéreas intermedias por un epitelio cuboidal y las más distales por un epitelio aplanado. Al nacer, el epitelio que delinea los sáculos es delgado y continuo, con células tipo I o neumocitos que recubren el área de intercambio gaseoso, y de tipo II que secretarán surfactante pulmonar.

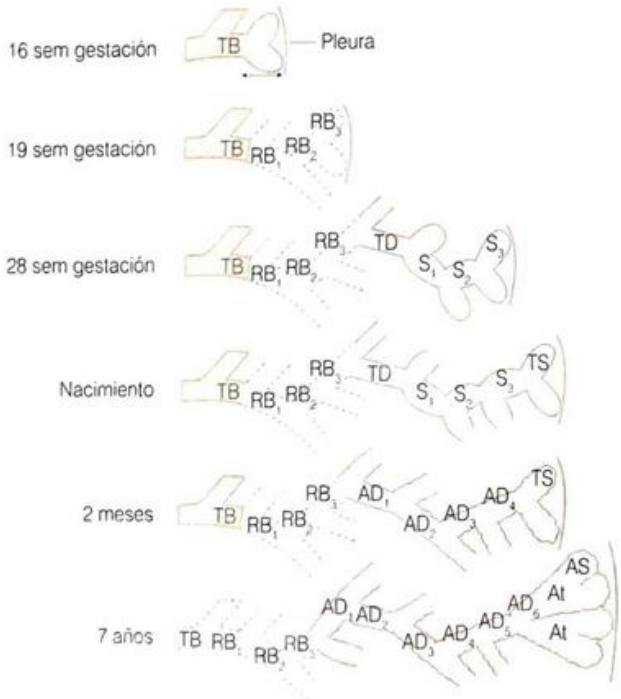
Crecimiento posnatal

Existe un período importante de crecimiento pulmonar post natal. Si bien las vías aéreas están maduras al nacer y no ocurren más divisiones, el gran desarrollo del parénquima

pulmonar ocurre en los primeros meses de la vida extrauterina. En las primeras 8 semanas de vida ocurre una rápida formación de alvéolos, a través de maduración de los ductos transicionales y de los sáculos alveolares. Se acepta que al nacer existen 20 millones de sáculos y alvéolos, y a los 8 años de edad esta cifra se eleva a más de 300 millones de alvéolos. Al nacer, el área de intercambio gaseoso es de 2,8 m^2, a los 8 años de 32 m^2 y en el adulto de 75 m^2. Durante los primeros 3 años de vida el aumento del tamaño pulmonar ocurre principalmente por multiplicación celular, y no por aumento del tamaño alveolar; luego de esta edad el alvéolo aumenta en tamaño y número hasta los 18 años para luego ocurrir un crecimiento paralelo al que ocurre en el resto del cuerpo.

El crecimiento y desarrollo de la circulación pulmonar está muy ligados al del árbol bronquial. A las 16 semanas de EG todas las arterias pre-acinares están presentes. En etapas posteriores, las arterias se desarrollan en los bronquíolos y sáculos, y se denominan arterias intraacinares. En el feto, las arterias poseen un mayor componente muscular que en el adulto; este grosor de la pared se va adelgazando, en especial después de nacer, requiriéndose los primeros meses de vida para llegar a valores similares a los del adulto. En la Figura 36-1 se presenta un esquema del desarrollo de la vía aérea en el período intrauterino y en la etapa de crecimiento posnatal.

Figura 36-1. Esquema del crecimiento del acino respiratorio en 6 etapas del desarrollo (se aprecia el aumento en longitud, lo que va a representar el aumento de generaciones).



TB = bronquíolo terminal, RB = bronquíolo respiratorio, TD = ducto transicional, S = sáculo, TS = sáculo terminal, AD = ducto alveolar, At = atrio, AS = saco alveolar

CLASIFICACIÓN

Actualmente la clasificación más utilizada es:

1. Malformaciones broncopulmonares propiamente, como la agenesia e hipoplasia pulmonar. La malformación pulmonar congénita de la vía aérea (MPCVA), hiperinsuflación lobar congénita, quistes broncogénicos, etc.
2. Malformaciones combinadas pulmonares y vasculares como secuestro pulmonar, síndrome de la cimitarra, etc.
3. Malformaciones vasculares, como ausencia de venas pulmonares, drenaje pulmonar venoso anómalo, etc.

En la Tabla 36-1 se resumen las diferentes etapas de crecimiento y desarrollo intra/extrauterino. La Tabla 36-2 presenta las MBP más comunes: La **malformación pulmonar congénita de la vía aérea** (MPCVA) antes llamada "malformación adenomatoídea quística"; el **secuestro pulmonar** (SP), de génesis temprana en el desarrollo embrionario, antes de la separación de las circulaciones aórtica y pulmonar; la **hiperinsuflación lobar congénita** (HLC), antes llamada Enfisema lobar congénito, producto del desarrollo alterado de un **bronquio lobar o segmentario** y los **quistes broncogénicos** (QB) o más apropiadamente, **quistes de los brotes pulmonares**, por un eventual origen previo a la formación de los bronquios, pudiendo estar relacionado con el esófago.

Malformación pulmonar congénita de la vía aérea (MPCVA)

Aproximadamente el 90% de las MBP se diagnostica antes del nacimiento y corresponden a lesiones pequeñas generalmente asintomáticas en el período neonatal. Las MPCVA son lesiones quísticas que se circunscriben a un segmento o lóbulo pulmonar en más del 95% de los casos, pudiendo comprometer cualquier lóbulo. Las lesiones bilaterales son raras (<3%) y son de mal pronóstico. La histología revela un área adenomatosa sólida, que consiste en proliferación de un paquete cerrado de una estructura tubular que semeja los bronquiolos terminales, en ausencia de alvéolo maduros. Estas aéreas semejan el pulmón fetal de la semana 16 de EG. Las áreas adenomatosas estas intercaladas con quistes. En la vida posnatal los alvéolos inferiores a la lesión solo pueden ser ventilados en forma colateral mediante los poros de Kohn. No se observa cartílago y existe un aumento de fibras elásticas.

La incidencia de las MPCVA es de 1:8.300 a 36.000 sin diferencias según el género. Existen 5 subtipos de MPCVA (tipos 0-4) dependiendo de la proporción de quistes y de tejido adenomatoso comprometido y de la célula predominante (Tabla 36-3 y Figura 36-2). La causa exacta de las MPCVA se desconoce. Existen argumentos que sugieren como origen las distintas etapas del desarrollo pulmonar. Las MPCVA de tipo bronquiolar (tipo 1,2 y 3) pudieran desarrollarse en la etapa pseudoglandular, mientras que las MPCVA de tipo acinar-alveolar (tipo 4) pudieran ser consecuencia de una injuria tardía en la etapa sacular. Se ha demostrado que en las MPCVA existe un aumento de la proliferación y disminución de la apoptosis. Todo esto hace plausible la hipótesis de una interrupción localizada de la maduración pulmonar.

Tabla 36-1. Etapas del crecimiento pulmonar

Fase	Edad de gestación	Hallazgo principal
Embrionaria	26 días a 6 semanas	Desarrollo de las vías aéreas mayores
Pseudoglandular	6 a 12 semanas	Desarrollo de vías aéreas hasta bronquíolos terminales
Canalicular	16 a 28 semanas	Vascularización, desarrollo de acinos
Saco terminal	28 a 36 semanas	Subdivisión de sáculos
Alveolar	36 a 40 semanas	Formación de alvéolos (el 85% de los alvéolos se desarrolla en el período posnatal)
Maduración microvascular	Nacimiento a 2 años	Formación del plexo capilar
Hiperplasia activa	Nacimiento a 3 años	Multiplicación celular activa
Hipertrofia	3 a 8 años	Crecimiento celular (mayor al corporal)

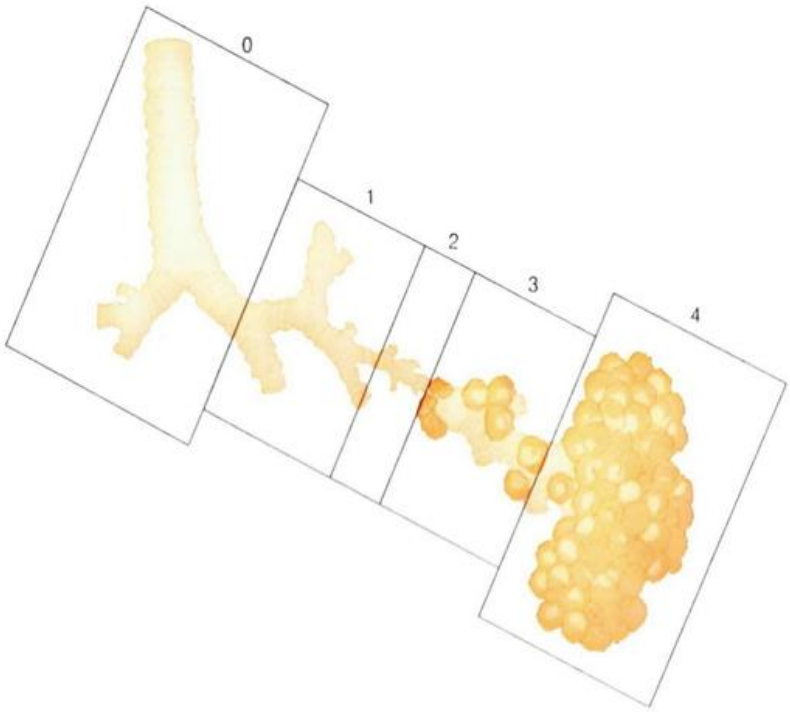
Tabla 36-2. Malformaciones que pueden comprometer el sistema respiratorio

Malformaciones del diafragma y pared torácica	Hernia diafragmática congénita, deformaciones del esternón, deformaciones torácicas y debilidad muscular.
Malformaciones de la vía aérea superior	Atresia de coanas, secuencia de Pierre Robin, macroglosia, insuficiencia velopalatina, laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, tumores laríngeos, atresia esofágica con fístula traqueoesofágica, agenesia traqueal, estenosis traqueal congénita, traqueobroncomalacia y anillos vasculares.
Malformaciones que afectan al parénquima pulmonar	Hiperinsuflación lobar congénita, quiste broncogénico, quiste neuroentérico, malformación congénita de la vía aérea pulmonar, secuestro pulmonar, fístula arteriovenosa, linfangectasia pulmonar congénita, displasia alveolocapilar, agenesia pulmonar e hipoplasia pulmonar, atresia bronquial.

Tabla 36-3. Clasificación de las malformaciones pulmonares congénitas de la vía aérea pulmonar (MPCVA)

	Incidencia	Tamaño de los quistes	Histología	Notas
0	Infrecuente		Falla completa en el desarrollo después de la etpa pseudoglandular	Displasia acinar congénita (letal)
1	Frecuente 50%	>2 cm, puede ser múltiple	Estructura alveolar dilatada, con escaso o mínimo componente adenomatoideo. Epitelio columnar pseudoestratificado ciliado, con interposición de células mucosas.	
2	Frecuente 40% - 45%	Múltiples quistes pequeños, "esponja"	Estructuras de aspecto bronquial dilatadas con interposición de parénquima alveolar. Presencia ocasional de músculo estriado.	Asociado a malformaciones genitourinarias y gastrointestinales.
3	Infrecuente 5%	Sólido (quistes menores a 3 mm)	Estructuras bronquiolares separadas por espacios aéreos pequeños cubiertos por epitelio cuboidal, similar al pulmón fetal tardío.	
4	Muy infrecuente	Quistes grandes	Quistes periféricos con epitelio alveolar o bronquial sobre tejido mesenquimatoso laxo	Se relaciona con blastoma pleuropulmonar involucionado tipo 1

Figura 36-2 - Clasificación de las malformación congénita de la vía aérea pulmonar (MPCVA) de acuerdo al presunto origen durante el desarrollo pulmonar. 0 = traqueobronquial, 1 = bronquial / bronquiolar, 2 = bronquiolar, 3 = bronquiolar / alveolar, 4 = acinar distal.



Los tipos 1 y 2 son los más frecuentes. Las lesiones tipo 1 son generalmente uniquística o pauciquística y puede contener líquido con poco o no componente ademonatoso. Se puede ver células mucosas, cartílagos y fibras musculares lisas. Los quistes generalmente miden más 2 cm de diámetro y están tapizados por un epitelio columnar pseudoestratificado. Las de tipo 2 contienen mayor cantidad de quistes uniformemente pequeños menores de 1 cm de diámetro pudiendo existir fibras musculares estriadas sin la presencia de cartílago ni células mucosas. Las de tipo 2 pueden coexistir, en casi 50% de las veces, con el secuestro pulmonar extralobar; sin embargo, la separación del pulmón y la presencia de irrigación sistémica que suple son la clave para distinguirlos. Las de tipo 4 contienen quistes grandes tapizados por alvéolos planos algunos de los cuales tienen surfactante. Se ubican más hacia la periferia del pulmón por lo que pueden asociarse a neumotórax a tensión. En el pasado las lesiones tipo 4 fueron consideradas dentro de las tipo 1, ya que ambas tienen quistes grandes de hasta 10 cm de diámetro. Los quistes grandes y neumotórax pueden ser vistos generalmente en el blastoma pleuropulmonar tipo 1 cuya histología se sobrepone a MPCVA tipo 4.

La historia natural de las MPCVA puede ser variable. La regresión completa y espontánea durante el desarrollo de la gestación no es frecuente por lo que siempre es necesaria una TC de tórax para excluir persistencia de anormalidades. Para tomar una conducta quirúrgica es necesario investigar estas anomalías congénitas con imágenes en la vida posnatal, más que con las imágenes prenatales, ya que no existe correlación entre imagen prenatal y el diagnóstico histológico. Se ha visto asociación entre el MPCVA tipo 1 y carcinoma broncoalveolar. Por otro lado, se ha descrito blastoma pleuropulmonar en la histología de niños con MPCVA tipo 4. También se ha descrito rabdomiosarcoma en lactantes con MPCVA.

La presentación clínica de la MPCVA puede ser desde el período neonatal temprano con dificultad respiratoria (efecto de masa) o simplemente un hallazgo radiológico en la vida adulta. La inmensa mayoría que aquellos que presenta síntomas al nacer, presentará síntomas antes de la adolescencia (mediana 2 años de vida) siendo las principales: neumonía, dificultad respiratoria, disnea, neumotórax espontáneo. La mediana para el desarrollo de síntomas por infección son 10 meses.

El diagnóstico posnatal de la MPCVA se hace por radiografía de tórax; pero siempre se requiere una TC para su confirmación (Figura 36-3 a, b). A veces la MPCVA puede confundirse con hernia diafragmática congénita. El tratamiento de las MPCVA en un niño sintomático es quirúrgico y consiste en la resección del lóbulo o segmento afectado Aquellos niños asintomáticos pueden ser observados antes de decidir por la cirugía, sin olvidar el riesgo de compresión, infección y baja malignidad. Existen reportes anecdóticos del uso de betametasona durante la gestación, terapia laser intrauterina percutánea y cirugía EXIT. Todo niño con antecedentes de quistes pulmonares debe ser evaluado antes de un viaje por avión por el riesgo de neumotórax.

Figura 36-3a. Radiografía de tórax de un lactante de 1 año con tos persistente, que como hallazgo muestra una lesión radiolúcida en relación al lóbulo superior izquierdo.

Figura 36-3b. Tomografía computarizada de paciente portadora de un secuestro pulmonar de diagnóstico antenatal. Esta imagen se realizó a los 6 meses de edad para planificar la resección de la lesión. Se observa la emergencia de un vaso aberrante directamente de la aorta torácica.

Secuestro pulmonar (SP)

Es una rara malformación congénita del tracto respiratorio y comprende el 0,15-6,4% de todas las MBP. La incidencia estimada es 0,29%. Los SP son consecuencia de un brote pulmonar accesorio anómalo originado en el intestino primitivo que desciende hacia caudal junto con el esófago. Es un área de tejido pulmonar no funcionante que generalmente recibe irrigación arterial de la aorta descendente. El lóbulo secuestrado no tiene comunicación con el árbol traqueobronquial. El SP se clasifica en secuestro intralobar (la lesión se localiza dentro de un lóbulo normal y carece de su propia pleura visceral) y extralobar (la lesión se localiza fuera del pulmón y tiene su propia pleura visceral). Las lesiones intralobares representan el 80% de los SP. Y ocurren generalmente en los lóbulos inferiores, más precisamente en el segmento basal posterior izquierdo. El drenaje venoso de los secuestros intralobares se realiza hacia las venas pulmonares y el de los extralobares hacia la vena ácigos. Los secuestros intralobares pueden tener asociados otras anomalías congénitas en 3/18 de los casos y los extralobares en 3/4. Los secuestros extralobares pueden asociarse a otras malformaciones esofágicas, bronquiales y defectos diafragmáticos.

La edad de presentación de las lesiones extralobares es variable, un 25% es diagnosticadas en forma prenatal y 61% durante los 3 primeros meses de vida. Hay casos donde la imagen prenatal tiene una regresión en hasta el 68% al nacer. El diagnóstico de SP puede ser realizado con ecografía y Doppler, pero es la Angio - TC el examen de elección para el estudio y la planificación del tratamiento quirúrgico, que consiste en la extirpación del tejido patológico con control de la vasculatura anomala (Figura 36-4). La clínica de los SP es de neumonía recurrente, dolor torácico, hemoptisis y dificultad respiratoria.

Figura 36-4. Angio TAC de paciente portadora de un secuestro pulmonar de diagnóstico antenatal. Esta imagen se realizó a los 6 meses de edad para planificar la resección de la lesión. Se observa la emergencia de un vaso aberrante directamente de la aorta torácica.

Una complicación propia de los SP, que no ocurre en la MPCVA, es la insuficiencia cardíaca congestiva debido a la presencia de circulación aberrante y ocasionalmente de *shunt* significativo de izquierda a izquierda. En las piezas anátomo-patológicas de las resecciones de las lesiones intralobares, la parte del pulmón adyacente frecuentemente contiene bronquiectasias. Las complicaciones de los SP incluyen hemoptisis, hemotórax y malignización (carcinomas). El diagnóstico diferencial de los SP incluye CMPVA, hernia diafragmática congénita, quiste broncogénico y tumor mediastínivo.

El tratamiento recomendado en casos de SP en un feto con hidrops es cirugía abierta fetal, coagulación de la arteria aberrante, o *shunt* tóraco-amniótico (siendo los fetos menores de 30 semanas candidatos al *shunt*). En pacientes con dificultad respiratoria la cirugía inmediata es la elección. En vista de la alta tasa de complicaciones, la resección electiva es siempre recomendada aún en pacientes asintomáticos con SP. Existe una sobreposición entre MPCVA y SP en varias series quirúrgicas de lesiones que no clasifican exactamente alguna una de las categorías anteriores y que se clasifican como mixtas: secuestro extralobar anatómico, pero histología de MPCVA. Secuestro extralobar y MPCVA en el mismo paciente. Y MPCVA en un lóbulo, pero con irrigación sistémica.

Síndrome de la Cimitarra

Consiste en un drenaje venoso anómalo del pulmón derecho a la vena cava inferior que con frecuencia se asocia a hipoplasia del pulmón derecho y de la arteria pulmonar derecha. El origen de su denominación es la imagen convexa para cardíaca derecha, semejante a la hoja de una cimitarra, que produce la vena anómala en la radiografía antero posterior de tórax. Muchos pacientes están asintomáticos, pero eventualmente puede producirse hipertensión pulmonar. Se puede asociar a otras malformaciones cardíacas y pulmonares. La TC de tórax es el mejor método de diagnóstico.

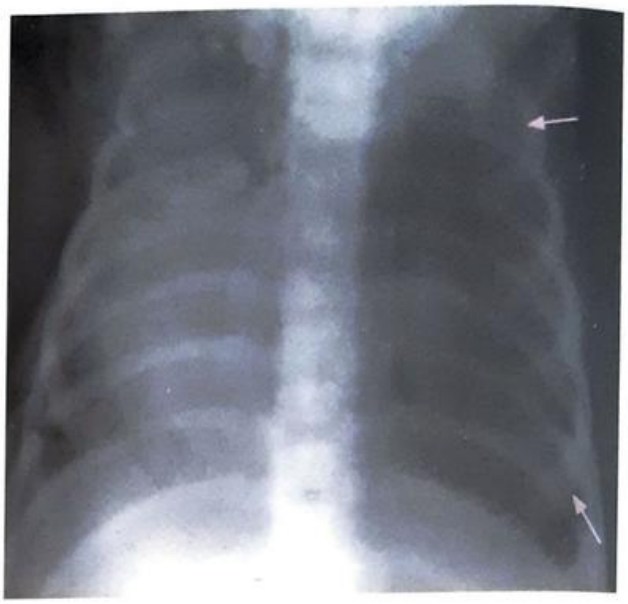
Hiperinsuflación lobar congénita (HLC) antes llamado enfisema lobar congénito

Es una malformación relativamente rara que afecta a 1:20,000 RN vivos. Consiste en la sobredistensión de uno o más lóbulos pulmonares. En la medida que ese lóbulo va aumentando de tamaño comprime y desplaza las estructuras mediastínicas y pulmonares. La causa más frecuente es la presencia de una obstrucción bronquial de tipo valvular y luego la obstrucción intraluminal por secreciones o tejido de granulación. Solo en la mitad de los casos se comprueba un deficiente desarrollo del cartílago que sustenta al bronquio del lóbulo afectado. El lóbulo superior izquierdo es el más afectado. Es más frecuente en varones y se asocia a malformaciones cardíacas en 15% de los casos (comunicación interventricular, *ductus* arterioso persistente).

La presentación clínica incluye obstrucción bronquial e insuficiencia respiratoria (taquipnea, retracción costal, cianosis), que va a depender del grado de hiperinsuflación de la región afectada. Generalmente son asintomáticos al nacer y comienzan con síntomas durante los primeros días de vida. El 50% de los pacientes se hacen sintomáticos al mes de edad y casi el 100% lo son a los seis meses. El desarrollo de dificultad respiratoria puede ser brusco en algunos mientras que en otros puede ser de curso insidioso. La radiografía de tórax ayuda en la aproximación diagnóstica, mostrando un lóbulo pulmonar más transparente por hiperinsuflación y desplazamiento mediastínico hacia contralateral, aplanamiento diafragmático y compresión del resto del parénquima pulmonar y debe complementarse con TC, donde se demuestra mejor el segmento conprometido del pulmón (Figura 36-5). La evaluación ecocardiográfica rutinaria se recomienda para descartar cardiopatías asociadas. En casos dudosos la fibrobroncoscopía (FBC) es útil para descartar otras patologías (cuerpo extraño, broncomalacia localizada). El diagnóstico diferencial incluye MPCVA tipo 1, neumotórax, síndrome Swyer-James, quiste broncogénico y hernias diafragmáticas.

El tratamiento una vez confirmado el diagnóstico es la lobectomía del lóbulo afectado. La recuperación es rápida y sin secuelas, con reexpansión pulmonar y reubicación del mediastino precozmente en el postoperatorio. Algunos pacientes con presentación clínica tardía o poco sintomáticos pueden ser seguidos y tratados quirúrgicamente según evolución respiratoria.

Figura 36-5. Recién nacido con hiperinsuflación lobar congénita del lóbulo superior izquierdo. Radiografía de tórax que muestra aumento de la transparencia del pulmón izquierdo, con efecto de masa y desplazamiento del corazón y del mediastino hacia la derecha.



Quiste broncogénico (QB) y quiste de duplicación esofágica

Los QB son una MBP rara que afecta a 1:68,000, y representa un espectro de malformaciones del intestino primitivo broncopulmonar. Los quistes de duplicación del intestino anterior corresponden a lesiones que emergen del esófago.

Figura 36-6a. Quiste broncogénico: Radiografía de tórax AP y L de un adolescente en la que como hallazgo se pesquisa una lesión circunferencial, bien delimitada, del mediastino posterior.

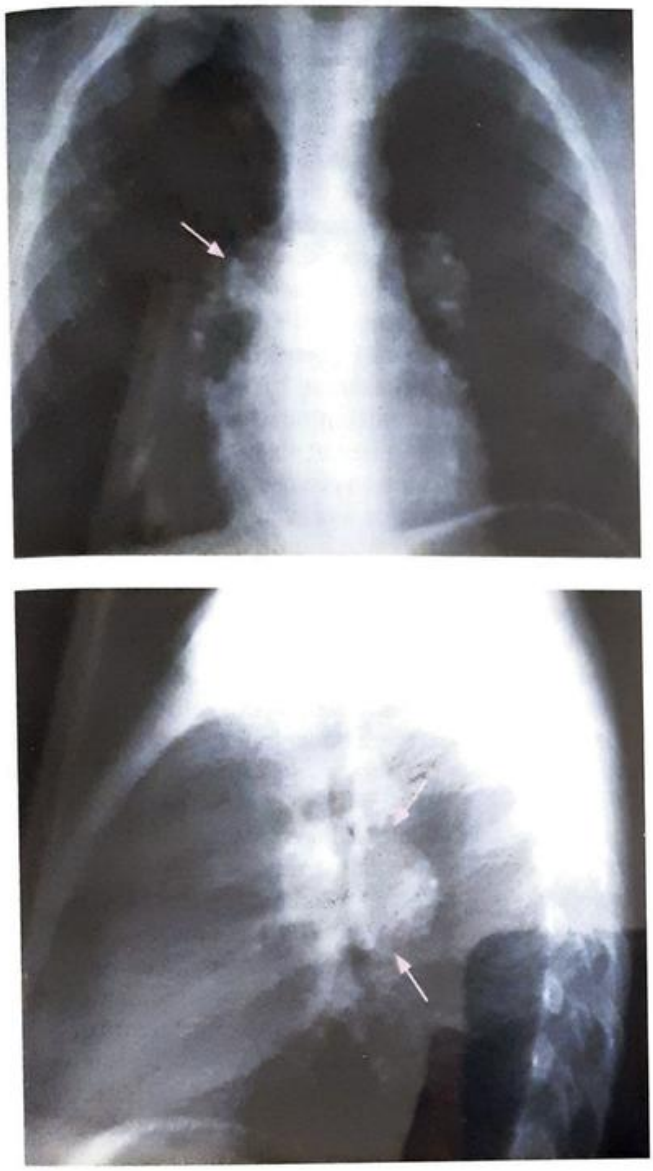
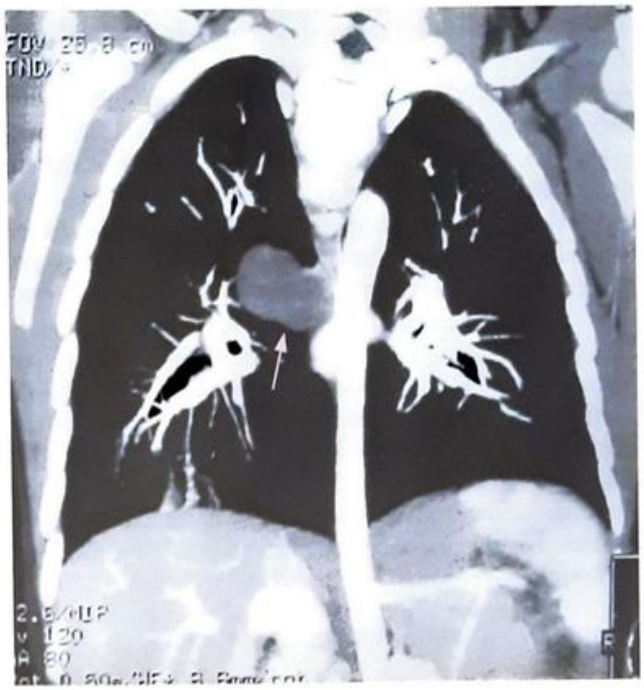


Figura 36-6b. Quiste broncogénico – tomografía computarizada de tórax que confirma la presencia de una lesión quística de mediastino posterior.



quistes entéricos, o de la vía aérea superior, **quistes broncogénicos**, durante el período embriológico (Semana 4-8). Una tercera forma de duplicación está dada por los quistes neuroentéricos. En conjunto, estas lesiones dan cuenta del 20% de las masas del mediastino, la mitad de ellas corresponden a quistes broncogénicos (Figura 36-6). La localización de los QB depende del momento del desarrollo en el cual ocurrió la separación del árbol bronquial, si esta fue precoz el quiste se va a ubicar en el mediastino, si fue más tardía se va a ubicar en el parénquima pulmonar. Los QB poseen una pared delgada, están cubiertos por epitelio columnar ciliado pseudoestratificado, y frecuentemente contienen elementos del árbol tráqueo bronquial, como cartílago, músculo liso y glándulas bronquiales. En general son quistes únicos, uniloculares y esféricos, con un tamaño que oscila entre 2 y 10 cm. Se clasifican, según su ubicación, en mediastínicos y pulmonares. La mayor parte de los QB se ubican a nivel de la carina, en la parte superior de la tráquea, y pueden dar lugar a sintomatología compresiva. También se pueden ser paratraqueales, hiliares o paraesofágicos.

La forma de presentación es variable, y la mayoría lo hace durante la infancia, aunque se han descrito casos de presentación en adultos. El diagnóstico puede realizarse en el período antenatal con ecografía. En cerca de un tercio de los niños ocurren como hallazgo en un paciente asintomático. El 50% tiene síntomas respiratorios asociados, el 10% síntomas gastrointestinales y 5% dolor torácico. Entre los síntomas respiratorios se incluyen dificultad respiratoria de gravedad variable o intermitente, sibilancias, estridor y cianosis que se agravan con el llanto y la alimentación. La otra forma de presentación de los QB es la infección, caracterizada por fiebre, tos y neumonía recurrente.

La radiografía de tórax es útil en el estudio inicial, mostrando lesiones redondas u ovaladas, de densidad uniforme, pudiéndose observa niveles hidroaéreos (Figura 36-6a). Los quistes mediastínicos se ubican preferentemente a nivel subcarinal y los pulmonares a nivel periférico. La TC o la RM son los exámenes utilizados para definir la anatomía de los QB, su delimitación y relación con órganos vecinos, permitiendo así la planificación de la resección quirúrgica (Figura 36-6b). El tratamiento de los QB es la resección quirúrgica, ya que estos quiste son propensos a presentar infecciones, compromiso de la vía aérea y degeneración maligna (Figura

36-6c). Si el quiste no puede ser resecado por completo, se recomienda fulgurar su mucosa.

Los **quistes de duplicación esofágica** son producto de una falla en la vacuolización del esófago durante el desarrollo embrionario. Pueden asociarse a otras malformaciones, como atresia de esófago, otras duplicaciones y anomalías vertebrales. Son más frecuentes en hombres que en mujeres y suelen presentarse en el hemitórax derecho, hacia el esófago inferior. Pueden estar adheridos, o formar parte de la pared esofágica y hasta en el 10% de los casos están comunicados con su lumen. Pueden ocurrir como hallazgo asintomático, o presentar compromiso respiratorio, disfagia, aumento de volumen localizado en el cuello o ensanchamiento del mediastino, pudiendo asociarse a dolor epigástrico o retroesternal. En la radiografía de tórax se pueden sospechar por ensanchamiento del mediastino asociado a desviación o compresión de la tráquea. El estudio baritado puede mostrar el efecto de la masa sobre el esófago. La TC y la RM son las modalidades de elección para su estudio. Estos quistes deben ser tratados con cirugía. En caso de comunicación con el lumen del esófago se puede realizar una reparación primaria.

Agenesia, aplasia e hipoplasia pulmonar

La agenesia se refiere a la ausencia total de tejido pulmonar, vascular y bronquial. La aplasia presenta un saco bronquial rudimentario y la hipoplasia se caracteriza por una disminución del número y tamaño de la vía aérea, alvéolos y vasculatura pulmonar. La agenesia y la aplasia se producen por una noxa en el período embrionario, afecta a un pulmón y en general el pulmón contralateral presenta una hiperplasia compensatoria. Puede asociarse a otras malformaciones congénitas como malformaciones cardíacas o gastrointestinales. La presentación clínica incluye la dificultad respiratoria en grado variables y la infección respiratoria recurrente. La ausencia del pulmón derecho puede llegar a ser una situación grave, pues el crecimiento compensatorio del pulmón izquierdo puede producir desplazamiento del corazón a derecha y muerte súbita por compresión de los grandes vasos. La radiografía de tórax muestra una densidad homogénea del lado afectado, con ausencia de trama pulmonar. El mediastino está desviado existiendo herniación del pulmón sano. La TC confirma ausencia de vasos sanguíneos y de parénquima pulmonar. La agenesia pulmonar se puede confirmar con FBC en la que hay ausencia de carina. El tratamiento es médico y consiste en kinesiterapia para evitar infecciones respiratorias, broncodilatadores y antibióticos.

La hipoplasia pulmonar es más frecuente, se asocia en la mitad de los casos a malformaciones cardíacas, genitourinarias o hernia diafragmática congénita. En la radiografía de tórax es posible observar tejido pulmonar pobremente aireado, diafragma ascendido y desviación del mediastino. La cirugía es útil solo en casos de hipoplasia localizada o para la corrección de una hernia diafragmática como factor determinante.

Atresia bronquial congénita

Se produce por atresia u obstrucción de un bronquio segmentario o subsegmentario con desarrollo anormal de la vía aérea distal. En cuanto a su etiopatogenia, se han propuesto dos posibilidades. Una sería la pérdida de conexión de las células del árbol bronquial primitivo con la punta de un brote bronquial, pero con desarrollo del árbol bronquial distal. La otra sería la interrupción intrauterina localizada de la irrigación arterial de la pared bronquial, con una desconexión bronquial secundaria. La atresia determina acumulación de *mucus* dentro del bronquio permeable distal al segmento atrésico. Se produce además hiperinsuflación en el segmento del pulmón distal a la obstrucción se produce por atrapamiento de aire que llega a través del intersticio y de los poros de Kohn. La mayoría de los pacientes con atresia bronquial son asintomáticos y el diagnóstico se sospecha incidentalmente en una radiografía de tórax. A veces puede asociarse a neumonía recurrente. En la Rx de tórax se manifiesta como una imagen ovalada o tubular en la región parahiliar, con una zona de mayor transparencia del pulmón distal. La TC es el método diagnóstico de elección y muestra una opacidad pulmonar central que puede tener un nivel hidroaéreo en su interior y que representa el bronquio obstruido, dilatado y con contenido mucoso. Se localiza con mayor frecuencia en el segmento apical o apical posterior de los lóbulos superiores y la zona de hiperinsuflación pulmonar distal muestra disminución en el flujo vascular.

Linfangiectasia pulmonar congénita

Causa poco frecuente de dificultad respiratoria grave, que generalmente lleva a la muerte en los primeros días de vida. Consiste en un aumento en el número de linfáticos pulmonares, los que están muy dilatados en las zonas subpleurales, septales pulmonares y peribronquiales. La presentación clínica incluye dificultad respiratoria en los primeros minutos de vida, altos requerimientos de oxígeno y gran dificultad para oxigenar al paciente en ventilación mecánica. El diagnóstico diferencial incluye el drenaje venoso pulmonar anómalo, la enfermedad de membrana hialina y la neumonía connatal. El estudio radiológico de tórax presenta hiperinsuflación pulmonar, compromiso intersticial reticulonodular difuso, pueden observarse pequeñas áreas químicas, atelectasia de grado variable (Figura 36-7) y poco frecuente la presencia de quilotórax. La TC muestra extenso engrosamiento septal e intersticial difuso bilateral. El espectro clínico puede ser variable, pero generalmente es de muy mal pronóstico y la mayoría de los RN fallece en el período neonatal por insuficiencia respiratoria.

Displasia alveolocapilar

Se presenta como un cuadro de hipoxemia severa precoz que no responde a ninguna terapia, con desenlace fatal. El diagnóstico es histológico con falla en la vascularización pulmonar con hipoplasia capilar.

PATOLOGÍA DE LA PARED TORÁCICA

El tórax está compuesto por múltiples huesos independientes (vértebras, esternón y costillas), que forman la caja torácica y varios músculos que los cubren. La caja torácica es un aparato dinámico que permite la función de respirar por lo que cualquier condición que resulte en su mal funcionamiento, repercutirá significativamente en el sistema respiratorio y en los órganos intratorácicos.

Las malformaciones de la caja torácica se refieren a cualquier anormalidad que afecte la estructura normal y que pueda afectar la función del tórax, y pueden divididirse en dos categorías principales, congénitas y adquiridas. A su vez, las deformaciones de la caja torácica pueden ser divididas en 2 grupos, aquellas con depresión o protrusión de del esternón y aquellas en que existe variados grados de aplasia o displasia. Las malformaciones más frecuentes son el *pectus excavatum* (88%) y el *pectus carinatum* (5%).

Pectus excavatum. Corresponde a la depresión anterior de la pared costal. Es la malformación más frecuente de la caja torácica, con una incidencia de 1:400 nacimientos. Es más frecuente en hombres que en mujeres (relación 5:1); en la raza blanca y generalmente se presenta desde el primer año de vida, progresando y haciéndose más notorio durante la fase de crecimiento de la pubertad. El mecanismo por el cual se produce no está claramente identificado. Estudios histológicos han mostrado un debilitamiento en los componentes de los cartílagos costales, lo que permitiría la migración posterior del esternón. No se ha identificado anomalía cromosómica asociadas, pero ha sido reportado en conjunto con el síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta, sindactilia y el síndrome de Klippel-Fiel. Existe una predisposición genética aproximadamente en 40% de los pacientes, quienes reportan algún familiar con la misma malformación torácica.

Pectus carinatum. Es la segunda malformación congénita más frecuente de la pared costal y corresponde a una protrusión anterior del esternón. Al igual que el *pectus excavatum*, es más frecuente en hombre con una relación de 4:1. Es frecuente que la consulta sea tardía ya que generalmente tiende a aparecer después de los 11 años, empeorando en la pubertad.

ALTERACIONES CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

La vía aérea superior puede estar afectada por anomalías congénitas o adquiridas. Las últimas son generalmente secundarias a la intubación y empleo de ventilación mecánica. Algunas de las anomalías congénitas pueden asociarse a polihidroamnios, por dificultad en la deglución, o bien por atresia intestinal. Frecuentemente producen una obstrucción parcial de la vía aérea y estridor, debido al flujo aéreo turbulento. El estudio de todo RN con estridor comprende laringoscopía y Rx simple AP y lateral. El estudio puede complementarse con estudio contrastado de esófago cuando se sospecha un anillo vascular, en especial cuando se observa un cayado aórtico derecho en la Rx de tórax.

Atresia de coanas. Es una anomalía congénita con una incidencia aproximada de 1/8.000 nacidos vivos. Puede ser uni o bilateral y se manifiesta por dificultad respiratoria de aparición precoz que mejora con el llanto y cuando se mantiene una vía aérea oral. El diagnóstico se confirma con rinoscopía y TC. El tratamiento quirúrgico debe ser precoz cuando la atresia es bilateral (50% de los casos). Se puede asociar a otras anomalías congénitas como Treacher-Collins, y con la asociación CHARGE (coloboma ocular, cardiopatía, atresia de coanas, retardo mental, retardo del crecimiento, anomalías del oído con sordera).

Síndrome de Pierre Robin. Anomalía congénita que se caracteriza por la presencia de micrognatia (hipoplasia mandibular) y macroglosia (pudiendo la lengua puede ser de tamaño normal o pequeña). Esta situación produce un desplazamiento posterior de la lengua con obstrucción de la vía aérea. Ocasionalmente se puede asociar con paladar hendido. El principal problema es la presencia de apnea obstructiva, y la dificultad respiratoria mejora en forma significativa o bien desaparece, en posición prono y con el cuello extendido. Existen varios pacientes con genopatías complejas (Síndrome Treacher-Collins) que presentan esta alteración. El tratamiento consiste en mantener al niño en esa posición evitando episodios de hipoxemia, ya que con el tiempo se produce el desarrollo de la mandíbula. Algunos autores han recomendado suturar la lengua temporalmente y, en los casos más graves, con mayor riesgo de obstrucción aguda de la vía aérea superior, se indica la traqueostomía en forma transitoria. El avance mandibular mediante fijaciones externas ha sido un método muy promisorio.

Laringotraqueomalacia. Está asociada a una anomalía del desarrollo de la vía aérea, con un déficit en la formación de cartílago, lo que la hace más flexible. Es la principal causa de estridor en el RN y lactante. Produce una tendencia al colapso durante la inspiración. Se presenta un estridor importante, en algunos casos con apnea obstructiva, y que varía con la posición del niño, siendo también menor en prono y con extensión del cuello. El estudio incluye Rx de tórax y estudio de FBC en el estridor grave, y en el que aumenta en las primeras semanas de observación. El pronóstico es favorable, va mejorando progresivamente con la edad, desapareciendo los síntomas entre los 18 y 24 meses de edad. Solo en casos excepcionales se debe recurrir a una conducta quirúrgica (resección de pliegues aritenoides).

Parálisis de cuerdas vocales. Puede ser uni o bilateral. La parálisis unilateral se manifiesta por llanto débil y estridor ocasional. Puede presentarse por traumatismo directo durante la intubación endotraqueal o con aspiraciones intensas de la vía aérea. Puede ser secundaria a una lesión neurológica periférica y se asocia a patología esofágica

pulmonar y cardíaca. También se puede producir una parálisis transitoria secundaria a un estiramiento de cuello, y del nervio recurrente laríngeo durante el parto. A veces se produce un déficit transitorio de este nervio durante intervenciones quirúrgicas en esa zona anatómica. La parálisis bilateral produce un estridor muy importante con dificultad respiratoria. Se asocia a una lesión del sistema nervioso central por lo cual el pronóstico es reservado.

Fístula traqueoesofágica. Ver Capítulo 64: *Patologías quirúrgicas neonatales.*

Estenosis subglótica. Puede ser de origen congénito o adquirido. En el caso de la primera existe una clasificación que las divide por el porcentaje de obstrucción comprometida. La estenosis adquirida es habitualmente secundaria a la intubación. La incidencia es 4% en RN intubados; sin embargo, tenemos la impresión que esta complicación ha disminuido en la mayoría de los centros. Se caracteriza por la aparición brusca de estridor y dificultad respiratoria importante al extubar al niño, y que mejora inmediatamente al reintubarlo aún cuando no se conecte al respirador. Esta complicación puede prevenirse o atenuarse empleando un tubo de tamaño adecuado para la edad gestacional del RN (Capítulo 40: *Ventilación mecánica*), fijando bien el tubo para evitar su desplazamiento, mediante adecuadas técnicas asépticas y extubando al RN precozmente si es posible. El tratamiento es difícil; se suele indicar humidificación máxima, cuello extendido, nebulizaciones con adrenalina racémica, dexametasona sistémica y sedación. Si fracasan las medidas anteriores, se decide en conjunto con el broncopulmonar, cirujano y otorrinolaringólogo las alternativas quirúrgicas incluyendo la resección del segmento afectado, con anastomosis y/o instalación de injerto de cartílago y en casos específicos, la traqueostomía.

Traqueobronquitis necrotizante. Se han descrito lesiones post ventilatorias de la vía aérea con un grado variable de intensidad, que van desde cambios histológicos inflamatorios hasta llegar a la hemorragia y necrosis. Son más frecuentes e intensas cuando se emplea ventilación de alta frecuencia. La incidencia y patogénesis no se conocen con exactitud; se ha planteado que puede tener relación con una deficiencia en la humidificación, alteraciones en el transporte mucociliar y también con atrapamiento aéreo. El cuadro clínico es de una obstrucción aguda de la vía aérea superior con aumento de los requerimientos ventilatorios, especialmente por hipercapnia. El pronóstico depende de la intensidad de las lesiones, pero en general es grave.

Obstrucción laríngea. La laringe se puede obstruir por quistes, papilomas, hemangiomas o por masas extrínsecas. El llanto puede ser débil y ronco y existe estridor inspiratorio. La evaluación endoscópica de la vía aérea es útil para establecer la etiología de la obstrucción sin olvidar los riesgos inherentes a la sedación. El tratamiento va a depender del diagnóstico definitivo y puede incluir una variedad de tratamientos medico quirúrgicos que son de decisión del especialista en otorrinolaringología.

BIBLIOGRAFÍA

Lee EY, Boiselle PM, Cleveland CH. Multidetector CT Evaluation of Congenital Lung Anomalies. Radiology 2008; 247: 632-48.

Garcia-Peña P1, Coma A, Enriquez G. Congenital lung malformations: radiological findings and clues for differential diagnosis. Acta Radiol 2013; 54:1086-95.

Biyyam DR, Chapman T, Ferguson MR *et al.* Congenital Lung Abnormalities: Embryologic Features, Prenatal Diagnosis, and Postnatal Radiologic-Pathologic Correlation. RadioGraphics 2010; 30:1721-38.

Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. Pediatr Surg Int 2008; 24:643-57.

Berrocal T, Madrid C, Novo S *et al.* Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: Embryology, radiology and pathology. Radiographics 2003; 24:7.

Corbett HJ, Humphrey ME. Pulmonary sequestration. Pediatr Respir Rev 2004; 5:59-68.

Chen HW, Hsu WM, Lu FL, Chen PC, Jeng SF, Peng SS *et al.* Management of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration in newborns. Pediatr Neonatol 2010; 51:172-7.

Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaides K. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. J Pediatr Surg 2004; 39:549-56.

Kotecha S, Barbato A, Bush A, Claus F, Davenport M, Delacourt C *et al.* Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. Paediatr Respir Rev 2012; 13:162-70.

Krummel TM. Congenital malformations of the lower respiratory tract. En: Chernick EL, Boat V. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. Philadelphia: WB Saunders Co. 1998; 287-328.

Laberge JM, Bratu I, Flageola H. The management of asymptomatic congenital lung malformations. Pediatr Respir Rev 2004; 5:305-12.

Laberge JM1, Puligandla P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg 2005; 14:16-33.

Mani H, Suárez E, Stocker JT. The morphologic spectrum of infantile lobar emphysema: A study of 33 cases. Pediatr Respir Rev 2004; 5:313-20.

Ozcelik U, Gocmen A, Kiper N *et al.* Congenital lobar emphysema: Evaluation and long-term follow-up of thirty cases at a single center. Pediatr Pulmonol 2003; 36:384-91.

Peterson A. Imaging evaluation of congenital lung abnormalities in infants and children. Radiol Clin North Am 2005; 43:303-23.

Sauvat F, Michel JL, Benachi A *et al.* Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. J Pediatr Surg 2003; 38:548-52.

OXIGENOTERAPIA Y CONDICIONES DEL GAS INSPIRADO

37

J. L. Tapia I. • J. E. Romero T. • A. González M.

En términos generales, la oxigenoterapia es la administración de oxígeno (O_2) con fines terapéuticos en cantidad suficiente como para que la PaO_2 arterial y la saturación de la hemoglobina se mantengan en un rango normal. El objetivo último es entregar una cantidad suficiente de O_2 a los tejidos para sus necesidades metabólicas. Para lograr esto hay que considerar otros factores que son también determinantes en la perfusión tisular.

Los factores que condicionan la oxigenación tisular son:

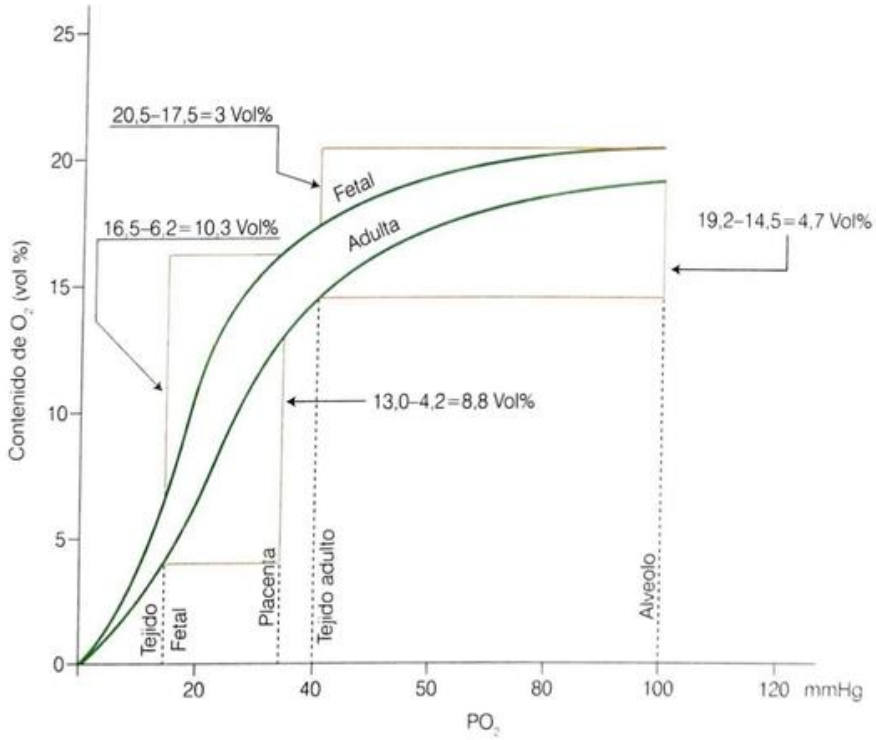
- Contenido de O_2 de la sangre arterial
- Débito regional
- Débito cardíaco

Estos tres factores determinan la diferencia arteriovenosa de O_2 y, por ende, el O_2 disponible para los tejidos (equivalente al O_2 consumido por los tejidos).

Contenido de O_2 de la sangre arterial está dado por:

- **O_2 disuelto en el plasma:** es solo el 1% al 2% y depende de la PaO_2. El resto está combinado a la hemoglobina (Hb).
- **O_2 unido a la Hb:** depende de la cantidad de Hb (g% o hematocrito); del porcentaje de saturación de la Hb que está determinada por la PaO_2 y la forma de la curva de disociación de la Hb (Figura 37-1). Esta curva está influenciada por el tipo de Hb y otros factores como la acidosis y la temperatura (t°).

Figura 37-1. Capacidad de entrega de O_2 de la sangre fetal y adulta a distintas PaO_2.



EVALUACIÓN DE LA OXIGENACIÓN DEL RN

Evaluar condiciones generales que influyen en la oxigenación tisular como presión arterial, perfusión periférica, temperatura, hematocrito y Hb. En el examen físico buscar signos indirectos de hipoxemia e hipoxia tisular: color de la piel, sudoración, frecuencia respiratoria y cardíaca. La hipoxia produce una respuesta bifásica en el RN: inicialmente vemos taquipnea y taquicardia, lo que es seguido con apnea y bradicardia, si bien estos últimos signos son tardíos, son más frecuentes y precoces en los prematuros.

Controlar de la PaO_2 y saturación de la hemoglobina en sangre arterial. En el RN es necesario detectar tanto la hipoxemia como la hiperoxemia, debido a su daño oxidativo y riesgo de morbilidades como retinopatía del prematuro (ROP). El O_2 es, tal vez, el "medicamento" más usado en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Además, la forma en que se administra puede influir en su gasto calórico y en las pérdidas insensibles. Por eso se debe administrar basado en una indicación médica y, a una concentración, humedad y t° adecuadas.

FORMAS DE MEDIR LA PAO_2 Y LA SATURACIÓN

Medición directa de la PaO_2 en sangre

- **Muestra de sangre arterial por punción de arteria periférica (arteria radial u otra).** La arteria radial derecha proporciona sangre preductal. Las cifras pueden salir alteradas por el llanto del niño dando una PaO_2 más baja y una PCO_2 más baja (hiperventilación por llanto).
- **Toma de muestra de sangre del catéter arterial umbilical, o en su defecto de catéter arterial radial.** Permite obtener muestras de sangre arterial sin molestar al RN y con poca pérdida de tiempo para el personal de enfermería. El catéter arterial umbilical requiere de un procedimiento de colocación y cuidado de enfermería riguroso (ver Capítulo 77: *Procedimientos frecuentes en el recién nacido*).

Monitoreo transcutáneo de la PO_2 y PCO_2. A pesar de ser equipos que no se utilizan en todos los centros, debido a la mayor dificultad en su uso y a los elevados costos de mantención, estos monitores permiten una lectura continua de la presión de O_2 y CO_2 a nivel transcutáneo. Se requiere una adecuada perfusión capilar periférica para obtener lecturas confiables. En RN estas mediciones tienen buena correlación con los gases en sangre arterial. El equipo cuenta con un sensor plano que se adhiere a la piel del paciente mediante un disco adhesivo. Debido a que el sensor genera calor para mejorar la perfusión capilar, se debe modificar su posición cada cuatro horas, para evitar quemaduras.

Control no invasivo de la saturación (SaO_2) de la Hb. Los monitores de SaO_2 no invasivos permiten también un control continuo de la oxigenación de la sangre arterial y no requieren calibración. Funciona midiendo la absorbancia de una onda de luz basado en que el color de la sangre está directamente relacionado con el grado de saturación de la Hb. Su instalación en el paciente es sencilla y los equipos en su mayoría cuentan con baterías, lo que permite su uso durante el transporte. Sus mediciones están influidas por la perfusión tisular. No tiene, sin embargo, la capacidad para detectar con precisión los niveles de hiperoxemia. Por esta razón, hay que cuidar de mantener la saturación en valores de acuerdo a rango preestablecido, habitualmente de hasta el 95% en los prematuros para evitar riesgo de ROP, displasia broncopulmonar y otros daños oxidativos.

Existe diferencias entre los diferentes equipos y muchas veces la lectura se interfiere por artefactos como el movimiento del niño o ajustes del sensor. En los últimos años se han incorporado nuevas tecnologías digitales que permiten disminuir el efecto de las falsas señales como la tecnología Masimo® que los hacen más confiables.

Control del equilibrio ácido-básico. La hipoxia tisular se manifiesta por la producción de ácido láctico y consiguiente acidosis metabólica. Si esta se presenta a pesar de que la Hb y la PaO_2 sean normales, hay que revisar factores que estén alterando la perfusión tisular, como: hipovolemia, infección, enterocolitis necrotizante, hipotermia, etcétera.

En años recientes se ha incorporado **la espectroscopía de infrarrojo cercano** es conocida por su acrónimo en inglés NIRS (*Near-infrared spetroscopy*). Ella evalúa en forma indirecta la oxigenación de distintos tejidos en forma continua y no invasiva (ver Capítulo 47: *Métodos de evaluación hemodinámica en el RN*). Sin embargo, aún no se considera como estándar de evaluación de la oxigenación.

¿QUE FIO_2 ADMINISTRAR AL PREMATURO?

En los años setenta, la Academia Americana de Pediatría recomendó por consenso emplear FiO_2 como para mantener PaO_2 entre 50 a 80 mmHg para el RN prematuro.

Más recientemente, los estudios controlados STOP-ROP y BOOST compararon ajustar la oxigenación con un objetivo de SaO_2 bajas (89% al 94%; 91% al 94%) versus altas (96% a 99%; 95% a 98%), respectivamente. Ambos estudios mostraron una mayor incidencia de DBP con SaO_2 más altas.

En la última década, los estudios controlados Support, BOOST II y COT han comparado el mantener una SaO_2 baja (85% a 89%) versus alta (90% a 95%). Metaanálisis de estos estudios concluyen que el empleo de SaO_2 más bajas se asocia a mayor riesgo de muerte antes del alta y mayor enterocolitis necrotizante. La SaO_2 más alta se asocia a mayor riesgo de ROP severa, y una tendencia a mayor DBP, pero no significativa, sin diferencias significativas en daño neurológico. Sin embargo, en análisis *post hoc* de BOOST II se encontró una mayor incidencia significativa del resultado combinado de muerte/discapacidad neurológica a los 2 años cuando se emplearon rangos más bajos de SaO_2.

Una recomendación reciente de la AAP (2016) expresa que los resultados de estudios controlados recientes sugieren que mantener una SaO_2 entre 90% y 95% parece más seguro

que rango entre 85% a 89% en RN prematuros extremos. Sin embargo, aún se desconoce el rango ideal de SaO_2 a recomendar en este grupo.

Algunos expertos sugieren que para mantener este rango fijar las alarmas del saturador entre 88% y 95%. Se debe intentar evitar en lo posible las fluctuaciones en SaO_2.

Un sistema de regulación automática de la FiO_2, creado en la Universidad de Miami e incorporado en algunos ventiladores, puede ser útil en intentar mantener el rango de SaO_2 deseado, en especial si hay limitación de personal, que resulta clave en el manejo de la oxigenoterapia. Sin embargo, también hay un porcentaje de tiempo en la SaO_2 que se sale de rango preestablecido.

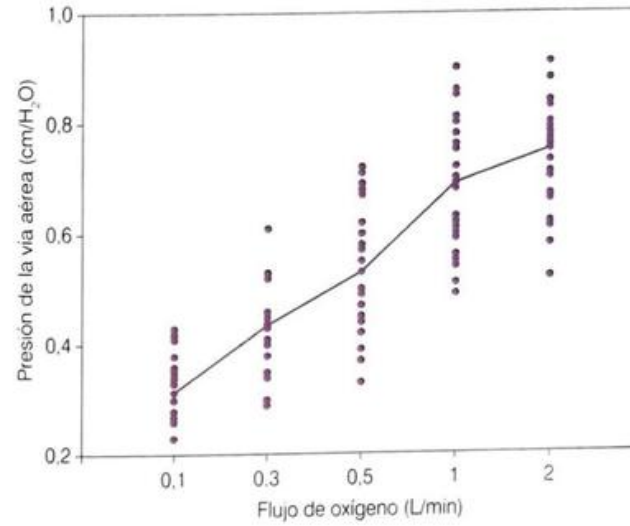
¿CÓMO ADMINISTRAR EL O_2?

Para administrar una fracción inspirada de oxígeno o FiO_2 entre el 0,21 y 1 o concentración de O_2 entre el 21% y el 100%, se requiere de fuentes de O_2 y aire comprimido separadas que sean mezcladas en la forma más confiable posible. La mezcla debe ser administrada de tal forma que la FiO_2 se mantenga constante. Para esto se recomienda el uso de mezcladores de O_2 (Blenders). Cuando no se cuenta con mezcladores, se puede conseguir la concentración requerida mezclando aire y O_2 con distintos flujos y ajustando estos de acuerdo a la FiO_2 medida de la mezcla. La mezcla proporcionada por el mezclador de O_2 y aire, puede sufrir variaciones (dilución) en el trayecto hasta que llegue al niño. Por esta razón, debe medirse la FiO_2 en el punto más cercano a la vía aérea del niño, para lo cual se utilizan los analizadores de O_2, algunos de los cuales cuentan con alarmas.

Administración de O_2 por campanas o halos de O_2 (Hood). Por medio de un tubo corrugado se hace llegar el oxígeno o mezcla de gas humidificado y temperado a un cilindro de acrílico transparente. La cabeza del paciente se introduce en este dispositivo. Para evitar la retención de CO_2 o la reinhalación de gas exhalado, se deben utilizar flujos de al menos 4 a 5 litros por minuto. Este sistema ha sido utilizado por muchos años en las unidades neonatales como el principal sistema de administración de oxígeno. Actualmente, ha sido desplazado por el uso de bigoteras y su uso es esporádico.

Administración de O_2 por bigotera o cánula nasal de bajo flujo. Es un procedimiento ampliamente difundido debido a que es una práctica sencilla de implementar, su uso facilita la alimentación y permite al RN moverse con facilidad, lo que favore la interacción social con sus padres. Por otra parte, las bigoteras o cánulas nasales que usamos son pequeñas y blandas (habitualmente de silicona), por lo que no dañan la nariz. Sin embargo, a pesar de ser un método comúnmente utilizado, no se conoce con exactitud la concentración de O_2 que se está administrando, debido a que es muy variable y difícil de predecir. Esto depende del flujo del gas y la FiO_2 de la mezcla administrada, la ventilación minuto espontánea del niño, el tamaño de la cánula, el grado de oclusión nasal y del grado de apertura bucal del RN. Además, el RN habitualmente presenta patrones respiratorios alternantes entre respiración superficial y períodos de respiración regular, incluso, breves períodos de apnea. Por otra parte, el gas inspirado se administra humidificado, pero no temperado. Hay pocos estudios y con baja casuística que evalúan la FiO_2 entregada en bigoteras. En un estudio en nuestro centro encontramos gran variabilidad en la FiO_2, medida en la hipofaringe en prematuros que recibían distintos flujos de O_2 por bigotera la cual disminuye si se emplea un mezclador para administrar O_2. También encontramos FiO_2 sorprendentemente altas en algunos niños especialmente si se administraba O_2 directo a pesar de flujos bajos (Figura 37-2). Nuestra recomendación actual es siempre emplear mezcladores cuando se administra O_2 por bigoteras.

Figura 37-2. Variabilidad de FiO_2 medida en hipofaringe en relación al flujo de O_2 en prematuros recibiendo oxígeno directo por cánula nasal (Adaptado de: González A y cols., 2009).

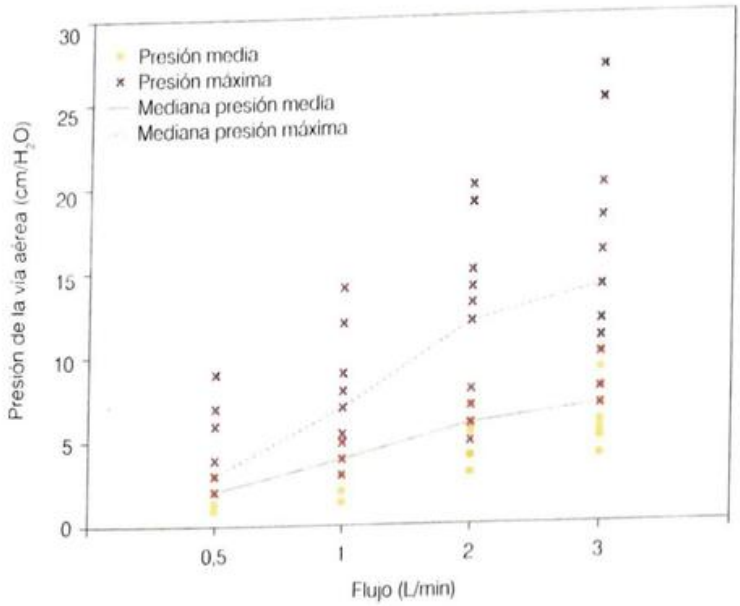


Aunque estos dispositivos se emplean de preferencia para administrar O_2 a bajo flujo, máximo 1 a 1,5 L/min, Loecke y cols. describieron que este método también puede generar una presión en la vía aérea. En general flujos > 0,5 L/min generan una presión en la vía aérea en prematuros (similar a CPAP). Por este motivo, en el prematuro con apnea, a veces se emplea un flujo incluso de aire ambiental. Sin embargo, es importante señalar que la presión generada es muy variable, y con flujos ≥ 2 L/min en particular en prematuros con peso < 1.000 g, se pueden alcanzar niveles peligrosamente altos de acuerdo a un estudio en nuestro centro (Figura 37-3).

Cánulas nasales de alto flujo. El uso de cánulas nasales de alto flujo (CAF) se ha extendido bastante en la última década.

El sistema utilizado para RN permite la administración de flujos de hasta 8 litros por minuto, a través de cánulas diseñadas para este efecto. Estas cánulas si bien son más grandes que las bigoteras comunes, no van selladas a la nariz del niño como las cánulas de CPAP, permitiendo un amplio

Figura 37-3. Variabilidad de las presiones medidas en hipofaringe en relación al flujo de gas entregado en prematuros recibiendo oxígeno por cánula nasal, nótese que con flujos ≥ 2 L/min algunos niños alcanzaron presiones > 20 cmH_2O (Adaptado de González A. y cols., 2009).



escape de gas, por lo que son mejor toleradas. La adecuada humidificación y temperatura del gas inspirado es fundamental para evitar daños a la mucosa nasal y a la vía aérea.

Al usar flujos más altos se genera una mayor presión en la vía aérea como el CPAP, sin embargo, es variable y no hay estudios concluyentes sobre la presión efectiva aplicada por este sistema. Para su aplicación, se requiere de un mezclador aire-oxígeno que permita ajustar la FiO_2 entregada por el sistema. Hay cánulas de diferente diámetro que deben ser seleccionadas de acuerdo al tamaño del paciente.

Varios autores reportan el empleo exitoso de CAF, especialmente postextubación de RN con SDR, algunos muestran una eficacia similar al uso de CPAP. También, existen reportes de su uso como terapia primaria en RN con SDR moderado, sin embargo, no son muchos los estudios reportados. A pesar de ello, dado su mayor facilidad de uso se están empleando frecuentemente. Estudios recientes randomizados y controlados en que comparan el uso de CAF con CPAP postextubación en prematuros con SDR, muestran que las CAF tienen menor trauma nasal, pero su eficiencia es algo menor con una mayor necesidad de re intubación. Otro estudio compara CAF versus CPAP como terapia primaria para SDR en prematuros ≥ 28 semanas, en ellos los con CAF tuvieron mayor fracaso de tratamiento (requerimiento de ventilación mecánica). Por otra parte, no existe suficiente evidencia sobre la seguridad de esta terapia en especial en prematuros extremos. Existe preocupación por las elevadas presiones que se puedan alcanzar (en especial si no incorporan un mecanismo de seguridad como una válvula de *pop-off*); las infecciones potencialmente asociadas también son algo a considerar. Se requiere de mayores estudios controlados en prematuros para determinar su eficacia y seguridad. En resumen, existe evidencia insuficiente como para recomendar el empleo rutinario de CAF en prematuros (revisar también Capítulo 39: *Ventilación no invasiva*).

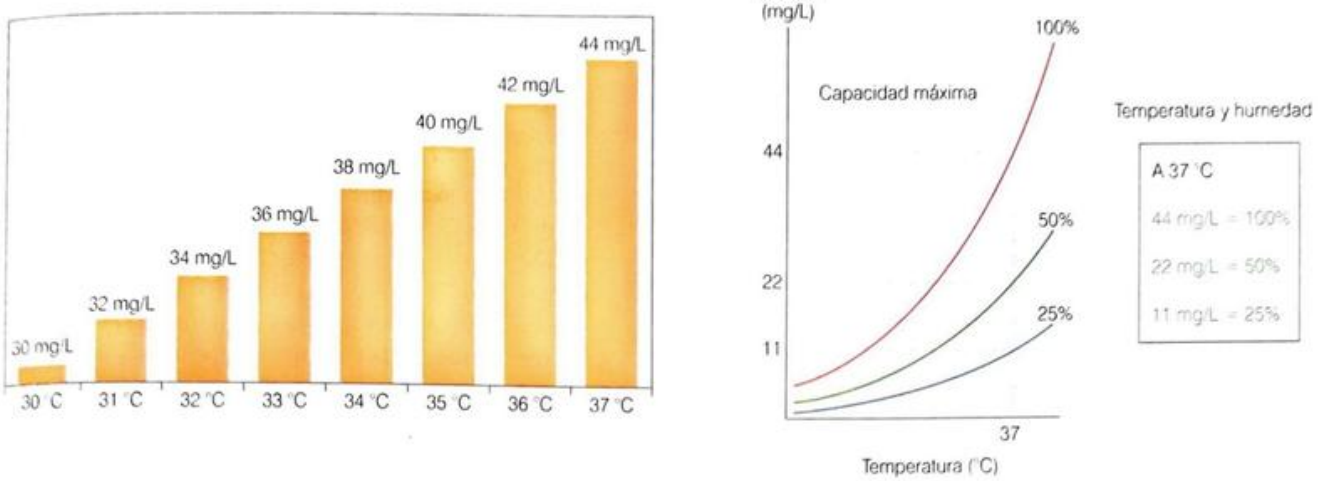
HUMIDIFICACIÓN Y T° DE LOS GASES INSPIRADOS

Es muy importante que la mezcla de gases administrados a los RN durante la oxigenoterapia o ventilación mecánica esté adecuadamente calefaccionada y humidificada. Con esto, se pretende evitar pérdidas de líquido, de calor y no alterar las vías respiratorias. La t° del aire inspirado debe ser medida frecuente o continuamente en el lugar más cercano a la vía aérea del niño.

Para el RN en Hood, la mezcla de gases inhalados debe tener una humedad de al menos 80% y una t° semejante a la que es la neutral para el niño. En el caso de CPAP nasal, la humedad debe ser cercana al 100% y la t° de alrededor de 36,5 °C. En el caso del niño intubado, el tubo anula toda la vía aérea que fisiológicamente calienta y humidifica el aire. Por eso, se recomienda una humedad del 100% y una t° de alrededor de 36,5 °C.

En el paciente que ventila espontáneamente y que no recibe aportes de gas externos, la humidificación del gas se realiza principalmente en nariz y vía aérea superior, de manera que al llegar a la carina alcanza t° y niveles de humedad similares a los del gas alveolar. El sitio anatómico donde se alcanza esta condición se denomina punto de saturación isotérmica. Si el paciente recibe un flujo adicional de gas que no está adecuadamente humidificado, el punto de saturación isotérmica se desplaza hacia la periferia, lo que provoca desecación del manto mucoso, el que debe suplir el déficit de humedad del gas inspirado. Las secreciones bronquiales se vuelven más adherentes.

Figura 37-4. A: temperatura y capacidad de vapor de agua a transportar. B: relación entre temperatura y humedad.



La falta de humedad, especialmente en pacientes con vía aérea artificial, provoca daños importantes al epitelio bronquial, ineficacia del barrido ciliar y procesos inflamatorios agudos en la mucosa bronquial. Todo esto puede conducir a infecciones bacterianas, hipersecreción bronquial, tapones mucosos y atelectasias.

Definiciones (Figura 37-4):

- **Humedad:** cantidad de vapor de agua contenida en una masa gaseosa. La humedad está directamente relacionada con la t° del gas. El gas alveolar a 37 °C (t° corporal) contiene 44,5 mg de vapor de agua por cada litro de gas inspirado.
- **Humedad máxima**: cantidad máxima de vapor de agua que puede transportar un gas a una t° dada. Para cada t° hay un valor de humedad máxima establecido.
- **Humedad absoluta**: es la masa efectiva de vapor de agua contenida en un gas. Se expresa en miligramos de agua por litros de aire (mgH_2O/L).
- **Humedad relativa**: es la expresión porcentual de la masa efectiva de vapor de agua que contiene un gas, en relación con la cantidad máxima que puede transportar a esa t°. Ejemplo: si un gas a 37 °C transporta 44,5 mgH_2O/L, y eso corresponde a una humedad relativa del 100%, cuando disminuye la humedad absoluta del gas a 22,25 (por ejemplo, por uso de un mal humidificador), la humedad relativa es ahora del 50%.

Se debe contar con equipos que proporcionen un nivel de humedad adecuado a las necesidades del paciente, a objeto de minimizar los efectos deletéreos mencionados. Los equipos de humidificación deben aportar los niveles de vapor de agua y t° a nivel de vía aérea proximal del paciente. Para lograr este efecto, se deben considerar todos los factores que afectan la t° del flujo de gas inspirado (Tabla 37-1).

Tabla 37-1. Factores que afectan la temperatura del gas inspirado

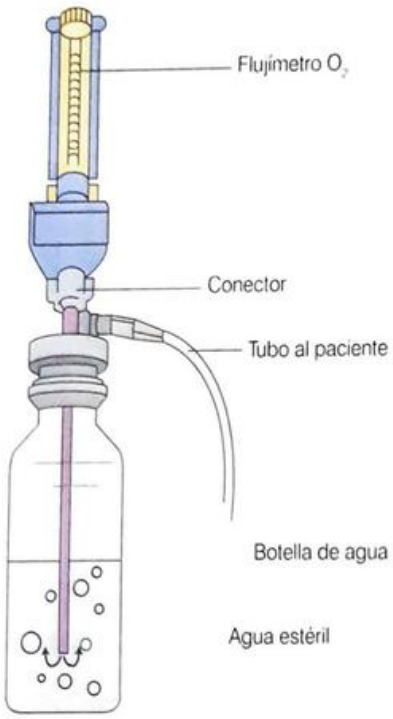
• Longitud de las tuberías desde el humidificador hasta la vía aérea proximal
• Temperatura del gas a la salida del humidificador
• Temperatura ambiente
• Flujo de gas inspirado
• Frecuencia respiratoria del ventilador mecánico
• Uso de trampas de agua
• Uso de nebulizaciones
• Nivel de agua en el humidificador
• Cuna de calor radiante o incubadora

Es importante distinguir entre humidificadores calefaccionados que emiten vapor de agua (partículas pequeñas), los nebulizadores y aerosoles que emiten partículas de agua, de mayor tamaño y que, por lo tanto, pueden transportar bacterias.

HUMIDIFICADORES Y SUS CARACTERÍSTICAS

Humidificador de burbuja: es el equipo más simple de todos. El flujo pasa por un tubo sumergido en el agua, generando burbujas que aportan humedad al torrente de gas (Figura 37-4). Al no calefaccionar, son equipos que generan una baja humedad y se utilizan para aplicaciones de bajos requerimientos de O_2 (cánula nasal). No deben ser utilizados en ventilación mecánica o en pacientes con vía aérea artificial. En el mercado nacional se dispone de equipos desechables que vienen con agua destilada incorporada, lo que disminuye la posibilidad de infecciones. No deben usarse con flujos > 2 L/min.

Figura 37-5. Humidificador de burbuja simple.



Humidificador de sobrepaso: el flujo pasa por un depósito de agua calefaccionado, incorporando la masa de vapor requerida para la humidificación del paciente (Figura 37-5). Se pueden obtener humedades relativas cercanas al 100%. Cuentan con un sistema de aporte y control de t°, fundamental para su funcionamiento. La t° del gas puede ser ajustada en forma manual o servocontrolada. Los equipos actuales ajustan automáticamente la t° a 37 grados a nivel del paciente. Por medio de ajustes se puede adaptar el equipo a las condiciones ambientes para disminuir la condensación de agua en las tuberías.

Sistemas de calefacción de los humidificadores

Los depósitos de agua de los humidificadores son calefaccionados por placas metálicas ubicadas por debajo de las cámaras humidificadoras. Si el sistema de calefacción no cuenta con sensores de t° ubicados en vía aérea proximal, la t° del gas a la salida del humidificador dependerá de la relación entre las variables ya mencionadas (Tabla 37-1).

a. El equipo entrega una t° fija y ajusta la diferencia de t° entre el gas a la salida del humidificador y la vía aérea del paciente de manera que el paciente recibe el gas a 37 grados.
b. La placa calefactora genera calor, hasta que el gas a la salida del humidificador alcance una t° de 2 grados °C por debajo de lo establecido (35 °C).
c. El gas circula desde la salida del humidificador hasta la vía aérea proximal, por la vía inspiratoria del circuito del ventilador mecánico. Estos sistemas cuentan con cables calefactores en una o dos vías del circuito. El cable calefactor eleva la t° del gas en más o menos dos grados, en relación con la t° de salida del humidificador y, de esta forma, se evita la condensación de agua en las tuberías. La t° del gas es medida a la salida del humidificador y en vía aérea proximal. La t° del gas inspirado debe ser de al menos 37 °C en vía aérea proximal, de este modo, el punto de saturación isotérmica se mantiene cercano a la carina, con lo cual el epitelio bronquial se mantiene bien hidratado. T° inferiores a las señaladas pueden producir problemas importantes en el RN, especialmente en el prematuro. Si el circuito para ventilación mecánica no posee cable calefactor en la vía espiratoria es inevitable la condensación, por lo que se debe incluir una trampa de agua. Los sensores de t° incluyen un sensor de flujo que detecta el flujo circulante y sus variaciones, lo que permite que la t° que el paciente recibe sea estable aunque el modo ventilatorio o la condición ventilatoria generen flujos variables.

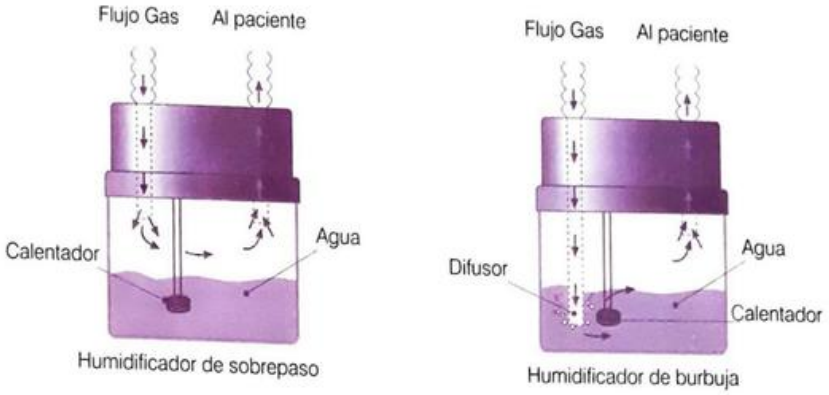
Humidificadores pasivos

Son dispositivos que emplean la propia humedad y t° exhalada por el paciente para generar condiciones similares en la administración del gas inspirado. Sin embargo, su empleo en el RN es limitado, debido a que humedad y t° son inferiores a la óptima y su volumen de espacio muerto es proporcionalmente muy elevado. Si se decide su uso se debe seleccionar un dispositivo cuyo volumen interno sea igual o menor al volumen de espacio muerto del paciente (2 mL/kg de peso corporal).

RECOMENDACIONES PARA UNA ADECUADA HUMIDIFICACIÓN

a. El paciente con vía aérea artificial debe recibir el gas inspirado con una t° de 37 °C.
b. El equipo de humidificación utilizado en pacientes con vía aérea artificial debe proporcionar humedades relativas cercanas al 100%.
c. Se debe monitorizar la efectividad de la humidificación, analizando la cantidad y calidad de las secreciones bronquiales y la evolución del cuadro respiratorio. La aparición de tapones mucosos que producen atelectasias puede ser el resultado de una mala humidificación.
d. La presencia de agua condensada en los circuitos indica que hay gradientes de t° (ambientales o del equipo) que han enfriado el gas circulante con lo que se disminuye la humedad relativa.
e. Se debe evitar el efecto de fuentes directas de calor sobre los sensores t° del circuito ventilatorio (cunas de calor radiante o incubadoras). Por esta razón, en los circuitos neonatales, el sensor de t° queda ubicado a mayor distancia del paciente, fuera de la incubadora o alejado

Figura 37-6. Humidificadores con calefactor.



de la irradiación térmica directa de la cuna de calor radiante. Para minimizar este efecto, se puede proteger externamente el sensor con papel de aluminio.

f. La humidificación también puede evaluarse midiendo el consumo de agua. Se puede calcular sabiendo el flujo de gas y suponiendo que la humedad es la óptima. Por ejemplo, a 5 L/min y humedad de 44 mgH_2O/h = 220 mg/min = 13.200 mg/h = 13,2 mL/h de agua. Esto representa una estimación solamente, no una evaluación precisa del consumo de agua.

g. El personal a cargo del cuidado del paciente debe conocer las características de los equipos de calefacción y humidificación del gas inspirado, para programarlos y operarlos adecuadamente.

BIBLIOGRAFÍA

AARC. Clinical Practice Guideline. Respir Care 2002; 47:707-16.

Andersen CC, Hodyl NA, Kirpalani HM, Stark MJ. A Theoretical and Practical Approach to Defining "Adequate Oxygenation" in the Preterm Newborn. Pediatrics 2017; pii: e20161117.

Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA *et al*; NeOProM Collaborative Group. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. BMC Pediatr 2011; 11(6):6pmid:21235822.

Bizzarro MJ, Li FY, Katz K *et al*. Temporal quantification of oxygen saturation ranges: an effort to reduce hyperoxia in the neonatal intensive care unit. J Perinatol 2014; 34:33-38.

Cirelli J, McGregor C, Graydon B, James A. Analysis of continuous oxygen saturation data for accurate representation of retinal exposure to oxygen in the preterm infant. Stud Health Technol Inform 2013; 183:126-31.

Claure N, Bancalari E. Automated closed loop control of inspired oxygen concentration. Respir Care 2013; 58(1):151-61.

Cummings JJ, Polin RA. Committee On Fetus And Newborn. Oxygen targeting in extremely low birth weight infants. Pediatrics 2016; 138(2):e20161576.

Darlow BA, Marschner SL, Donoghoe M *et al*. Randomized controlled trial of oxygen saturation targets in very preterm infants: two year outcomes. J Pediatr 2014; 165(1):30-35.e2.

Finer NN, Bates R, Tomat P. Low flow oxygen delivery via nasal cannula to neonates. Pediatr Pulmonol 1996; 21:48-51.

Finer NN *et al*; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. N Engl J Med 2012; 367:2495-04.

González A, Quinteros A, Salinas JA *et al*. Hypopharyngeal oxygen concentration and pressures delivered by nasal cannula in preterm infants. Relationship with flow, gas mixture and infants weight. Pediatric Academic Societies Annual Meeting 2009, Baltimore, EE.UU. Abstract 3450.3.

Hay WW, Rodden DJ, Collins SM *et al*. Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients. J Perinatol 2002; 22:360-66.

Jiang M, Song J. Humidification reduces the inflammatory response during mechanical ventilation. Respir Care 2015; 60:1720-28.

Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2015; 169(4):332-40.

Roberts CT, Owen LS, Manley BJ *et al*. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. N Engl J Med 2016; 375(12):1142-51.

Ruiz TL, Trzaski JM, Sink DW, Hagadorn JI. Transcribed oxygen saturation vs oximeter recordings in very low birth weight infants. J Perinatol 2014; 34(2):130-35.

Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV *et al*; Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 309(20):2111-20.

Schulze A. Respiratory gas conditioning and humidification. Clin Perinatol 2007; 34:19-33.

Shetty S, Greenough A. Review finds insufficient evidence to support the routine use of heated, humidified high-flow nasal cannula use in neonates. Acta Paediatr 2014; 103:898-903. Cochrane Database Syst Rev 2015; (6):CD011079.

Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. UK BOOST II trial; Australian BOOST II trial; New Zealand BOOST II trial. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. N Engl J Med 2011; 364(17):1680-82.

Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA *et al*; BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. N Engl J Med 2013; 368(22):2094-04.

Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. Neonatology 2014; 105(1):55-63.

Tarnow-Mordi W, Reid E, Griffiths P, Wilkinson AR. Low inspired gas temperature and respiratory complications in very low birth weight infants. J Pediatr 1989; 114(3):438-42.

Tarnow-Mordi W, Stenson B, Kirby A *et al.* BOOST-II Australia and United Kingdom Collaborative Groups. Outcomes of two trials of oxygen-saturation targets in preterm infants. N Engl J Med 2016; 374(8):749-60.

The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. Pediatrics 2000; 105(2):295-310.

Vain NE, Prudent LM, Stevens DP, Weeter MM, Maisels MJ *et al.* Regulation of oxygen concentration delivered to infants via nasal cannulas. AJDC 1989; 143:1458.

Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP *et al.* High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2:CD006405.

CPAP

J. L. Tapia I. • S. Urzúa B. • M. Faunes P.

38

Continuous Positive Airway Pressure se define como presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Es una forma de ventilación no invasiva que consiste en mantener una presión supraatmosférica (o positiva) en un paciente que respira espontáneamente.

FISIOLOGÍA

La racionalidad del empleo de CPAP se basa en mantener un volumen residual en los alvéolos, permitiendo un progresivo reclutamiento de estos, disminuyendo así la progresión de la atelectasia. El aumento de la capacidad residual funcional (CRF) mejora la relación ventilación/perfusión (V/Q), produciendo un aumento de la PaO_2, con efectos mínimos sobre la $PaCO_2$. La frecuencia respiratoria y el volumen corriente disminuyen, lo que resulta en un menor trabajo respiratorio. Tener en cuenta que si la presión en la vía aérea es excesiva, se puede producir sobredistensión pulmonar y riesgo de ruptura alveolar, pudiendo transmitirse a la vasculatura pulmonar, produciendo aumento de la resistencia vascular pulmonar, disminución de la PaO_2 y caída del débito cardíaco.

Estudios en animales han mostrado una disminución de los indicadores de inflamación pulmonar cuando se usa CPAP, en comparación con ventilación mecánica (VM) y un aumento en el *pool* de surfactante pulmonar en relación con su no uso.

El CPAP nasal utilizado postextubación de VM reduce la necesidad de reintubación tanto por apneas como por fracaso en la extubación secundario a mayor dificultad respiratoria, atelectasias, aumento de los requerimientos de oxígeno y del trabajo respiratorio.

También el CPAP disminuye la apnea neonatal al mantener permeable la vía aérea superior, evitando el colapso faríngeo y laríngeo. Al aumentar CRF, mejora la oxigenación y prolonga el tiempo entre el cese de la respiración, la desaturación y bradicardia.

En síntesis, los efectos positivos del CPAP son:

- Estabiliza la vía aérea y pared torácica.
- Mejora CRF.
- Mejora relación V/Q.
- Previene el colapso alveolar.
- Reduce la necesidad de VM.
- Preserva surfactante pulmonar.
- Reduce la necesidad de reintubar.
- Disminuye la apnea.

CPAP es un método de soporte ventilatorio no invasivo más simple y económico que la ventilación mecánica (VM) y puede evitar las potenciales complicaciones de esta última.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Gregory, en 1971, describe su uso en prematuros como alternativa de tratamiento para la enfermedad de membrana hialina (EMH).

Sin embargo, su uso más masivo no ocurre hasta los años noventa, después de que, en 1987, Avery y cols. publicaron un estudio retrospectivo en el que describen que aquellos centros con menor DBP eran los que más empleaban CPAP nasal e hipercarbia permisiva.

Los grupos de Columbia y Washington, que emplean rutinariamente CPAP, aun desde edades gestacionales muy bajas, han publicado sus experiencias y las han relacionado con una disminución de DBP. En un estudio del grupo NIH, se estableció que es posible utilizar CPAP desde el nacimiento en RN < 28 semanas de EG; sin embargo, solo el 20% no requirió intubarse en la primera semana de vida.

Los estudios controlados más recientes y relevantes son los de Morley (COIN *trial*), SUPPORT, Dunn y Sandri (CURPAP). En estos estudios se evaluó el uso de CPAP profiláctico, comparando con intubación y surfactante profiláctico. En todos, aproximadamente el 50% de los tratados con CPAP, nunca requirió ventilación mecánica ni surfactante, sin aumentar los riesgos ni la morbimortalidad; si bien ninguno de ellos por separado logra demostrar que el uso de CPAP disminuye la incidencia de DBP, en un metaanálisis que agrupa estos 4 estudios se observó significativamente menos muerte o DBP en el grupo CPAP y una tendencia a disminuir la DBP. En un

estudio controlado, realizado en la región por la Red Neocosur, se encontró una menor necesidad de intubación y de uso de surfactante en los RNMBPN que recibieron CPAP profiláctico al nacer, sin diferencias en DBP. En un estudio no controlado, pero ajustando por múltiples variables de la misma Red Neocosur, se encontró una menor incidencia de muerte y/o DBP en los RN 500 a 1.500 g tratados con CPAP profiláctico.

Por otra parte, varios estudios en animales han mostrado una disminución de indicadores de inflamación pulmonar cuando se usa CPAP en comparación con ventilación mecánica.

Por último, la mayoría de los estudios comparando CPAP con otras modalidades para generar una presión positiva favorecen al CPAP (ver Capítulos 37: *Oxigenoterapia y condiciones del gas inspirado* y 39: *Ventilación no invasiva*).

INDICACIONES

En RN con EMH:

Empleo profiláctico. La evidencia actual demuestra que es factible emplear CPAP profilácticamente, desde la sala de partos, en RNMBPN. Sin embargo, no existe consenso respecto en quiénes indicarlo. La recomendación de un Consenso Europeo del 2013 es de indicarlo desde el nacimiento a los de mayor riesgo de requerir VM, como los < de 30 semanas. La Academia Americana de Pediatría en el 2014 concluye que el uso de CPAP inmediatamente después del nacimiento, con la posterior administración selectiva de surfactante, debe ser considerada una alternativa a la intubación de rutina y surfactante profiláctico o precoz. Esta estrategia debe considerar las condiciones del paciente, experiencia del personal de salud y recursos disponibles. En nuestro centro, y dado los resultados de la Red Neocosur, recomendamos su empleo profiláctico en todos los menores de 1.500 g. Si en 6 a 8 h no presenta dificultad respiratoria se puede suspender.

No existe consenso en cuando administrar surfactante selectivamente en RNMBPN con SDR y CPAP profiláctico. En nuestro centro lo hacemos si los niveles de oxígeno alcanzan > 35%. Este puede incluir el INSURE o iniciar VM (Capítulo 43: *Surfactante exógeno*).

CPAP selectivo. En RNMBPN, en que no se empleó profiláctico, emplear muy precozmente en cuanto aparezcan signos de dificultad respiratoria o necesidad de O_2. En RN prematuros más grandes con SDR, se recomienda su uso precoz.

Uso postextubación después de VM.

Apneas: si falla terapia con xantinas.

Otras patologías

CPAP también es una alternativa terapéutica en otras patologías como síndrome aspirativo meconial, neumonía, parálisis diafragmática, laringo/traqueomalacia y otras alteraciones de la vía aérea superior, poscirugías y otras causas de dificultad respiratoria.

APLICACIÓN

El sistema de CPAP requiere de tres componentes:

1. Fuente de gas calentado y humidificado.
2. Válvula expiratoria que permita regular la presión positiva.
3. Interfaz.

Existen dos formas de administrar CPAP:

1. **CPAP de flujo continuo**: el que se puede entregar a través del ventilador mecánico o sistema de burbuja, tipo Gregory (Figura 38-1). Lo importante es que el gas entregado debe estar humidificado y calefaccionado. En este tipo de CPAP, el paciente espira contra el flujo proveniente de la fuente generadora de presión.
2. **CPAP de flujo variable**. Si el paciente requiere mayor flujo inspiratorio, se genera un mayor flujo adicional. Con este sistema, la presión positiva se mantiene más estable y disminuye el trabajo respiratorio del paciente. Sin embargo, son equipos de mayor costo y los estudios comparativos de resultados clínicos no demuestran ventajas.

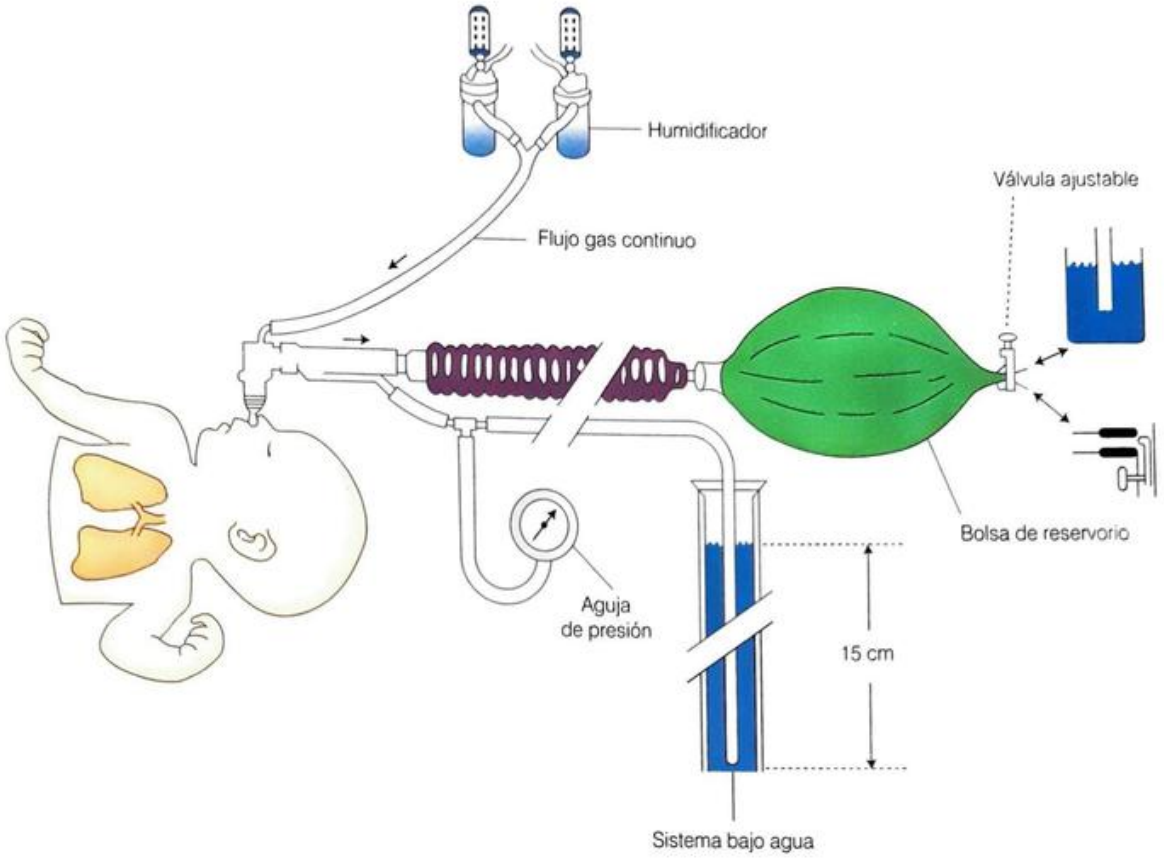
CPAP de burbuja o no burbuja. Algunos estudios han sugerido que el CPAP de burbuja tendría beneficios sobre el CPAP que dan ventiladores. También se especula acerca de los beneficios de una mayor amplitud de las oscilaciones en la onda de presión con el efecto burbuja.

Interfase. Es la que conecta los equipos a los pacientes y pueden ser máscaras o cánulas nasales. Los estudios han demostrado que las cánulas binasales cortas tendrían ventajas sobre las largas al presentar menor resistencia. Algunos centros emplean una máscara nasal que se han rediseñado para lograr mejor adherencia anatómica y mejor sellamiento.

Evolución del RN en CPAP. En la EMH, habitualmente, se comienza con presiones de 4 a 6 cm de H_2O, y se puede aumentar de 1 a 2 cm si la respuesta no es adecuada. No conviene sobrepasar presiones de 8 cm de H_2O por el riesgo de neumotórax. Los criterios que se emplean para determinar un fracaso del CPAP como terapia inicial del SDR son variados. Los de nuestro centro aparecen en el Capítulo 27: *Enfermedad de membrana hialina*. El porcentaje de fracaso de CPAP es variable dependiendo del peso del RN y del centro. En centros con mayor experiencia, el fracaso se calcula en alrededor del 75% en RN < de 700 g, pero en los RN > 800 g es del 10%-15 %. Para la apnea y postextubación, habitualmente empleamos presiones de 4 a 6 cm. Un estudio reciente sugiere que una presión de 8 cm de H_2O puede ser más efectiva en reducir la posibilidad de requerir intubación en RN que llevaban varios días en CPAP.

No existen guías para retirar a un paciente de CPAP. En general, se sugiere comenzar su retiro en forma gradual. Al llegar a CPAP de 4 cm y con niveles de oxígeno del 25% al 30% y paciente estable habitualmente intentamos su retiro.

Figura 38-1. Sistema básico para administrar CPAP de Gregory.



EFECTOS LATERALES ADVERSOS

Entre los efectos adversos posibles se encuentran:

- Repercusión cardiovascular secundaria a sobredistensión.
- Lesión de la mucosa nasal.
- Ruptura alveolar y escape aéreo.
- Distensión abdominal. Esto se evita al introducir una sonda orogástrica que se mantiene abierta. La alimentación enteral se puede dificultar, pero en general se logra una buena tolerancia.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes que desarrollan falla respiratoria progresiva, con incapacidad para mantener una oxigenación adecuada y retención severa de CO_2.
- Malformaciones congénitas como hernia diafragmática precirugía, fístula traqueoesofágica, atresia de coanas y paladar hendido.
- Inestabilidad hemodinámica importante.
- Paciente no respira espontáneamente.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN RECIÉN NACIDO (RN) CONECTADO A CPAP

La enfermería es fundamental para el éxito del CPAP y puede hacer la diferencia en resultados.

Las mayores dificultades, observadas en la aplicación de esta técnica, son lograr un posicionamiento correcto de la pieza nasal por largos períodos y evitar traumatismos de las estructuras nasales.

Interfase nasal. La pieza nasal debe adaptarse a las fosas nasales cómodamente sin pellizcar el *septum*. Si no encaja cómodamente, el exceso de movimiento puede causar daño de la mucosa y posible erosión septal. La pieza nasal deberá llenar los orificios nasales completamente sin la extensión de la piel o poner indebida presión en las fosas nasales (blanqueamiento alrededor del borde de las fosas nasales sugiere que la pieza nasal es muy grande).

Existen piezas binasales cortas y largas (Figura 38-2). Las largas tienen la ventaja de ser más fáciles de instalar y mantener, pero se recomiendan las cortas por oponer menor resistencia en la vía aérea.

Figura 38-2. Piezas binasales cortas y largas.

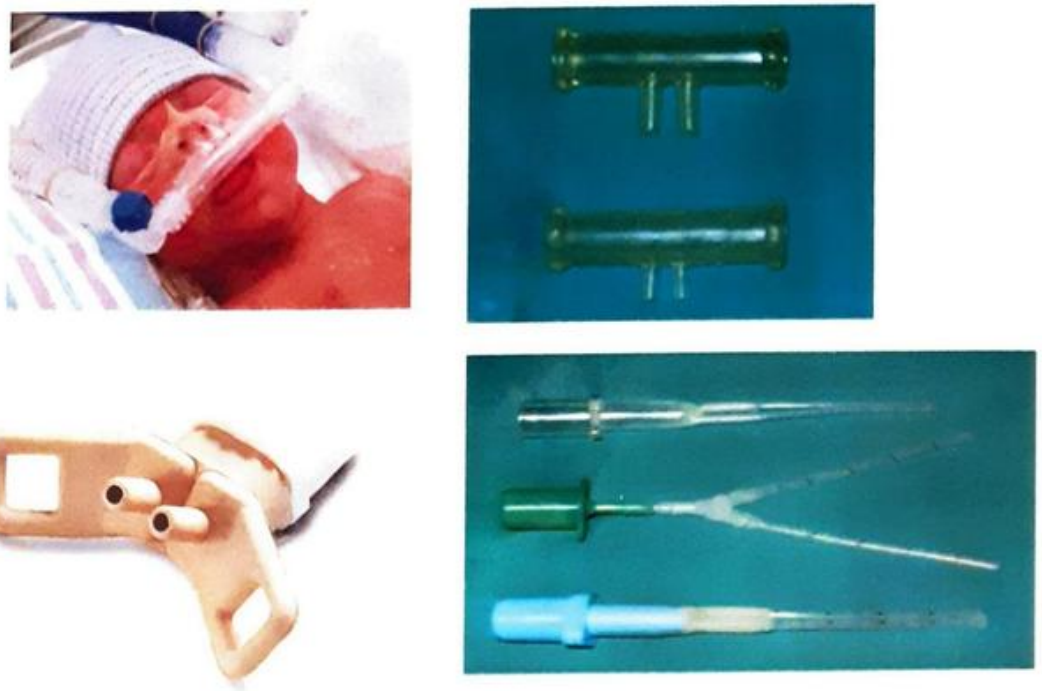


Figura 38-3. Medición para tamaño de cánula.

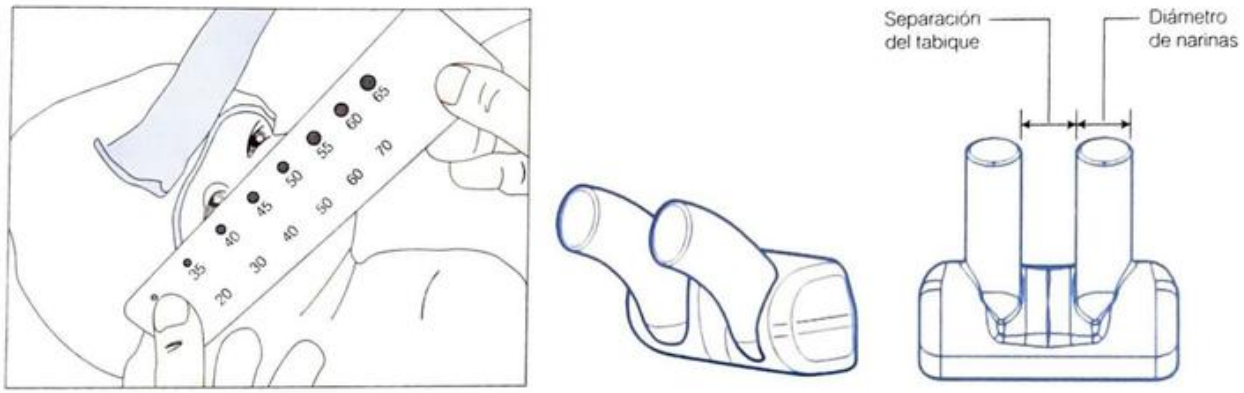


Figura 38-4. Medición para tamaño de gorro.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA DURANTE LA INSTALACIÓN Y MANTENCIÓN DEL CPAP

1. **Posicionar al RN en decúbito supino** con un rollo bajo los hombros, lo cual permite alinear la faringe, laringe y tráquea.
2. **Realizar limpieza de la piel de la zona** de las mejillas, labio superior y nariz con gasa con suero fisiológico o agua destilada y después secar para permitir que el hidrocoloide se adhiera a la piel.
3. **Realizar la medición de la pieza nasal a utilizar.** En CPAP de burbuja se utiliza una regla que tiene el tamaño de los orificios nasales y, por el lado opuesto, la separación del tabique (Figura 38-3).
4. **Realizar medición de la cabeza del RN** para utilizar gorro apropiado (Figura 38-4). Se debe medir desde el centro

Figura 38-5. Material para fijación de cánula.

Figura 38-6. Cánula nasal fijada.

de la frente a la zona más prominente del occipital.
El gorro apropiado no debe ser demasiado amplio ni apretado. Debe colocarse de tal manera que cubra la frente del RN sobre la zona de las cejas y que tape las orejas. Fijar la rama inspiratoria e expiratoria del circuito, impidiendo que la pieza nasal presione el *septum* nasal produciendo isquemia y necrosis. La pieza nasal debe dejar a unos 2 mm de distancia entre esta y la nariz.

5. **Instilación y aspiración de secreciones.** La instilación se debe realizar solo si las secreciones son muy espesas 0,1 cm^3 por kilo de peso con jeringa de tuberculina retirando la aguja. La frecuencia de aspiración depende de cada paciente. La desconexión debe ser breve porque se pierde la presión generada por el sistema con riesgo de colapso alveolar e hipoxemia.
   Durante la aspiración y retiro de la pieza nasal evaluar las condiciones de la piel y el tabique nasal, ya que el hidrocoloide protege la piel, pero la lesión en el tabique se produce por isquemia debido a la compresión.
6. **Preparar en forma aséptica sistema de CPAP para evitar infecciones:**
   - Circuito de un solo uso y evitar condensación excesiva de la tubuladuras.
   - Durante la desconexión proteger circuito y pieza nasal en un envoltorio limpio y usar gasa estéril para limpiarla.
   - La cánula larga se puede limpiar aspirando suero fisiológico con aspiración central.
7. **Fijación adecuada del sistema a la cara del RN** para evitar pérdida de presión y daño de la nariz (Figuras 38-5 y 38-6). Colocar al niño en decúbito prono en Fowler y con rollo en los hombros Una pieza de base que puede ser microfoam o duoderm en forma de ocho con una T en la parte superior 2 telas en forma de H durapore.
   Se introduce la pieza nasal lubricada con suero fisiológico hacia atrás y abajo, luego se fija con las 2 telas de seda una por encima de la pieza nasal y otra por debajo.
8. **Permitir la descompresión gástrica** instalando una sonda orogástrica 6 u 8 Fr. según peso del RN. La alimentación del RN prematuro extremo se realiza a través de gastroclisis continua que, según su tolerancia, puede administrarse en 1 o 2 h y posteriormente dejar la sonda orogástrica abierta conectada al cilindro de una jeringa al cenit.
9. **Evitar que RN abra la boca o llore por la pérdida de presión.** Permitir la succión de un chupete de entretención. Utilizar nidos que ayudan a posicionar al RN adecuadamente, colocando al RN en decúbito prono que mejora la ventilación, los cambios de posición se deben realizar cada 3 a 4 h.
10. **Control horario de todos los parámetros Peep, FiO_2, temperatura calefactor,** presión en monitor multiparámetro o presión en manómetro, generación de burbuja y nivel de agua en el sistema de CPAP de burbuja porque el agua se evapora.
11. **Evaluar hemodinamia, oxigenación y signos de complicaciones.**
12. **Supervisión y entrenamiento continuo** del personal de enfermería.

BIBLIOGRAFÍA

Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? Pediatrics 2004; 114:697-702.

Avery ME, Tooley WH, Seller JB *et al.* Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. Pediatrics 1987; 79:26-30.

Carlo WA. Gentle ventilation: The new evidence from the SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network, and Neocosur Network trials. Early Hum Dev 2012; 88:S81-83.

Committee on Fetus Newborn. Respiratory support in preterm infants at birth. Pediatrics 2014; 133:171-74.

Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2):CD000143.

Finer NN, Carlo WA, Walsh MC *et al.* SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. N Engl J Med 2010; 362(21):1970-79.

Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH *et al.* Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. N Engl J Med 1971; 284:1333-40.

Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure: to bubble or not to bubble? Clin Perinatol 2016; 43(4):647-59.

Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; Issue 7. [DOI: 10.1002/14651858.CD002271].

Michna J, Jobe AH, Ikegami M. Positive end expiratory pressure preserves surfactant function in preterm lambs. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:634-39.

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW *et al*, COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. N Engl J Med 2008; 358(14):1529.

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW *et al.* Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. N Engl J Med 2008; 358:700-08.

Pillow JJ, Hillman N, Moss TJ *et al.* Bubble continuous positive airway pressure enhances lung volume and gas exchange in preterm lambs. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(1):63-69.

Rojas MA, Lozano JM, Ximena-Rojas M *et al.* The Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2009; 123:137-42.

Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2016 Jun 14; (6):CD001243.

Sandri F, Plavka R, Ancora G *et al.* Prophylactic or early selective surfactant combined with CPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010; 125:e402-409.

Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G *et al.* Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013; 17:347.

Squires A, Hyndman M. Prevention of nasal injuries secondary to NCPAP. Neonatal Netw 2009; 28(1):13-27.

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G *et al.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. Neonatology 2013; 103:353-68.

Tapia JL, Urzúa S, Bancalari A *et al.* Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. J Pediatr 2012; 161:75-80.

Tapia JL, Bancalari A, González A *et al.* Does CPAP during weaning from intermittent mandatory ventilation in very low birth weight infants have risks or benefits? A controlled trial. Pediatr Pulm 1995; 19:269.

Zubizarreta JR, Lorch SA, Marshall G *et al.* Effect of prophylactic CPAP in very low birth weight infants in South America. J Perinatol 2016; 36(8):629-34.

VENTILACIÓN NO INVASIVA

A. Estay N. • Á. González M. • J. L. Tapia I.

39

Ventilación no invasiva (VNI) es una forma de dar soporte respiratorio que se ha desarrollado y estudiado en los últimos años con el objetivo de disminuir los riesgos asociados con el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI). La VNI proporciona soporte respiratorio mediante un ventilador mecánico que entrega al paciente una presión positiva intermitente a través de una interfase que puede ser una pieza nasal o mascarilla, sin requerir de intubación endotraqueal. Similarmente, al uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), el uso de VNI se ha planteado en dos grandes estrategias: como soporte respiratorio primario en RN prematuros que cursan un SDR y como método de salida luego de extubación de VMI para disminuir su fracaso y apneas. (ver también Capítulos 40: *Ventilación mecánica* y 38: *CPAP*).

INTERFASES PARA ADMINISTRAR VENTILACIÓN NO INVASIVA

Existen varios tipos de interfase empleados en la VNI, son piezas nasales similares a los usados para administrar CPAP nasal. La VNI puede administrarse a través de cánulas binasales cortas o largas (nasofaríngeas), un tubo nasofaríngeo o por mascarillas faciales. Varios de los ventiladores neonatales empleados utilizan, además, un sensor de flujo o pneumotacógrafo para sincronizar la ventilación. Si bien estos sensores pueden adaptarse a la pieza nasal o mascarilla utilizada, es muy difícil conseguir un buen sello y se produce escape de aire que hace muy difícil la sincronización. Además, estos sensores tienen un tamaño que no es menor, haciendo más difícil la fijación de la pieza nasal o mascarilla para que proporcione un buen sello con la nariz y cara (lo que pocas veces se logra). Esto genera disconfort y puede producir lesiones en nariz/tabique nasal y, en algunas ocasiones, deformidades faciales. No existen estudios controlados, que hayan comparado las distintas interfases entre sí, para administrar ventilación nasal con presión positiva intermitente (VNPPI). Se emplea indistintamente VNNI.

MODALIDADES DE VNI

Ventilación nasal con presión positiva intermitente (VNPPI). Esta es la forma más común de VNI, que en forma similar a la VM tradicional, puede entregarse en dos modalidades: **sincronizada (VNPPI-S)** y **no sincronizada (VNPPI-NS)**. En ambas el ventilador entrega en forma intermitente un número determinado de respiraciones mecánicas, con una presión inspiratoria máxima y tiempo determinados, permitiendo que el paciente respire entre los ciclos mecánicos lo que es apoyado con una presión basal o PEEP.

Binivel de CPAP nasal o BiPAP y el *Infant Flow* SiPAP. Es un modo de soporte respiratorio que cicla entre 2 niveles de CPAP (BiPAP) mientras el paciente ventila en forma espontánea. Si bien algunos lo consideran como otra modalidad de VNPPI, los niveles de cambio de presión entre los ciclos son pequeños, generalmente menores de 5 cmH_2O entre el nivel alto y bajo de presión. Esta modalidad de CPAP desarrollada primariamente para adultos y niños mayores donde se usa con frecuencias relativamente bajas: 10-30 por minuto, con tiempos inspiratorios más prolongados 0,5 a 1 segundos de duración. Existe muy poca experiencia en RN con esta modalidad. Recientemente, se ha desarrollado el sistema **Infant Flow SiPAP**, que es un BiPAP que sincroniza la entrega de presión positiva con el esfuerzo respiratorio del niño usando la cápsula neumática de Graseby en el abdomen, de esta manera hace una especie de VNPPI-S, pero con poca presión diferencial.

EQUIPOS PARA ADMINISTRAR VNPPI

Si bien prácticamente todos los ventiladores neonatales pueden adaptarse para administrar VNPPI, muy pocos tienen la capacidad para sincronizar en forma efectiva la ventilación con el esfuerzo respiratorio del paciente. Uno de los sistemas sincronizados mejor evaluados es el ventilador

Infant Star (*Infrasonics*, San Diego, EE.UU.) que utiliza la **cápsula pneumática de Graseby**, un sensor que se coloca en el epigastrio. Esta cápsula detecta el movimiento abdominal del inicio de la respiración, permitiendo así entregar un soporte no invasivo sincronizado con el paciente. Si bien con este ventilador existen varios estudios que muestran su efectividad en entregar VNPPI-S, lamentablemente es un equipo que ya no está disponible para su venta. Como ya se comentó, recientemente el mismo sensor de Graseby se ha incorporado como método de gatillado a un equipo diseñado para administrar BiPAP en forma sincronizada, el **Infant Flow SiPAP** (*Viasys Healthcare*, EE.UU.), con el cual se han realizado algunos estudios pilotos, pero que necesitan confirmarse en estudios aleatorizados controlados.

Varios de los ventiladores neonatales empleados actualmente utilizan un sensor de flujo o pneumotacógrafo para sincronizar la ventilación con el esfuerzo del paciente. Si bien estos sensores podrían adaptarse a la pieza nasal o mascarilla utilizada, es muy difícil conseguir un buen sello y se produce un importante escape de aire en la nariz y boca que hace muy difícil la sincronización en especial en los niños pequeños, determinando problemas de gatillado y autogatillado. Por este motivo, en la práctica usamos los equipos tradicionales de VMI sin sensor de flujo proximal para administrar VNPPI. Algunos equipos tienen un sensor de presión distal que se utiliza con éxito para administrar VNI-S en adulto; sin embargo su uso en RN no está bien evaluado, los tiempos de de respuesta y escapes de aire hacen muy difícil que la entrega de la presión positiva pueda sincronizarse bien con el inicio del esfuerzo respiratorio del RN. En los últimos años se desarrolló un ventilador en Europa que incorpora un sensor de flujo más pequeño con un mecanismo de compensación de fugas (Giulia®, Ginevri, Italia) con los cuales hay reportes promisorios, pero hace falta mayor cantidad de estudios controlados.

Electrodo esofágico NAVA (*neurally adjusted ventilatory assistance*). Este sistema, capta la señal eléctrica de la contracción del diafragma a través de un electrodo introducido dentro de una sonda esofágica (que se puede usar también para alimentación), lo que permite sincronizar el inició de la inspiración. Si bien existe poca experiencia clínica en RN, esta modalidad puede usarse para administrar VNPPI que en este caso es sincronizada sin los problemas descritos para los sensores de flujo.

VNPPI no sincronizada (VNPPI-NS). En muchos lugares se utiliza VNPPI en forma no sincronizada, lo que se conoce también como "CPAP ciclado", en que el ventilador entrega los ciclos mecánicos no coordinados con el esfuerzo del paciente, con frecuencia y presiones determinadas por el clínico.

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VNPPI

Esta modalidad ofrece los principales beneficios del CPAP, como consecuencia de un aumento de la presión positiva, lo que determina estabilización de los alvéolos, disminución de los episodios de obstrucción de la vía aérea y un aumento del volumen pulmonar al final de la expiración. Varios estudios pilotos han demostrado que en comparación con CPAP la VNPPI-S, produce disminución de la distorsión de la pared toracica, además de mejorar la sincronía de los movimientos toracoabdominales, puede gatillar un aumento en el reflejo inspiratorio (reflejo paradójico de Head) y mejorar la ventilación. Algunos estudios han demostrado un aumento del volumen corriente y ventilación minuto, así como también disminución de la PCO_2, lo que determina una menor frecuencia respiratoria y a su vez menor esfuerzo respiratorio. Sin embargo, en otros estudios no hay claras mejorías en la ventilación, pero si muestran una disminución del trabajo respiratorio. En la modalidad no sincronizada los resultados no han sido consistentes, tanto en VNPPI como en la modalidad BiPAP, los resultados se contraponen algunos muestran una mejoria tanto en el volumen corriente como en la oxigenación, mientras que otros estudios no han demostrado un aumento significativo del volumen corriente al ser comparada con CPAP nasal.

ESTUDIOS CLÍNICOS

VNPPI en el tratamiento de SDR. Dados los positivos efectos fisiológicos descritos anteriormente, la VNPPI se está comenzando a estudiar y a usar más frecuentemente en el manejo de RN prematuros con SDR, particularmente en el manejo inicial debido a la posibilidad de reducir la necesidad de intubación y conexión a VMI y así intentar disminuir la incidencia de DBP.

Algunos estudios han demostrado beneficio como tratamiento inicial del SDR en favor del uso de VNPPI, al compararlo con CPAP, sin embargo, los estudios son heterogéneos y difíciles de agrupar, por lo que la evidencia no es concluyente. En un metaanálisis Cochrane reciente de 9 estudios que compararan VNPPI vs CPAP en RN prematuros con SDR moderado, muestra una significativa disminución de intubación y conexión a VMI (RR 0,78; IC 95% 0,64-0,94), sin embargo, no hubo diferencias significativas en reducir muerte o DBP, así como en la duración del soporte respiratorio u otros resultados. La evidencia de estos estudios es moderada, y la mayor parte de los niños incluidos eran mayores de 26 semanas.

VNPPI en la prevencion de falla postextubación. Varios estudios han demostrado beneficio en disminuir la tasa de falla en el período postextubación por un período de al menos 48 h y hasta 7 días, al comparar VNPPI con CPAP convencional, esto es especialmente consistente en estudios que han sido realizados con la modalidad sincronizada. Tres de los estudios aleatorizados controlados en RN prematuros que comparan VNPPI-S versus CPAP nasal en el período postextubación, fueron realizados con el ventilador *Infant Star* que utiliza la cápsula de Graseby para sincronizar la ventilación con el inicio del esfuerzo respiratorio del paciente. Los tres estudios demostraron una menor tasa de fracaso de extubación y una mejor evolución respiratoria comparada

a CPAP nasal. En un ensayo más reciente, Moretti y cols. utilizaron VNPPI-S con un pneumotacógrafo conectado a la pieza nasal (Ventilador Giulia®, Ginevri, Roma, Italia) apoyando cada respiración con un ciclo mecánico VNPPI-S en el período postextubación de 63 prematuros < 1.250 g. La tasa de falla de extubación disminuyó significativamente desde el 39% en los prematuros que fueron conectados a CPAP nasal, al 6% en el grupo con VNPPI-S. La principal causa de falla postextubación de los pacientes tratados con CPAP fueron las apneas e hipoventilación. Si bien el número de pacientes reclutados en los estudios individuales no eran muchos, sus resultados indican consistentemente una superioridad de la VNPPI-S en la capacidad en prevenir la tasa de falla de extubación comparada con CPAP nasal, lo que ha sido confirmado por los metaanálisis realizados posteriormente (Tabla 39-1).

Por otra parte, para VNPPI no sincronizada, los estudios si bien muestran menor tasa de falla, esta es en menor grado. Una reciente publicación del metaanálisis Cochrane muestra que, si bien hay una significativa menor tasa de falla con su uso postextubación, los estudios son pocos, no ciegos y heterogéneos por lo que la evidencia es moderada (Tabla 39-1). Ellos concluyen que se requiere un mayor número de estudios controlados con VNPPI-NS para dilucidar claramente si esta modalidad es superior al CPAP en prevenir la tasa de falla postextubación.

Por otra parte, en un estudio reciente controlado multicéntrico aleatorizado y abierto en 9 centros de la red Neocosur, reclutamos a 211 prematuros ≤ 1.500 g con SDR en el período postextubación, 109 recibieron VNPPI-NS no sincronizado y 102 al modo CPAP nasal convencional. No se encontró diferencias significativas entre estas 2 estrategias en la tasa de falla a extubación: 30,3% para VNPPI-NS vs. 32,4% para CPAP nasal. Tampoco encontramos diferencias en la tasa de DBP y/o muerte ni de otras complicaciones, necesidad de soporte respiratorio, ni duración de oxígeno terapia. Estos hallazgos ponen en duda la evidencia moderada disponible de que la VNPPI-NS es superior a CPAP nasal en prevenir el fracaso postextubación, por lo que estimamos se requieren más estudios que evalúen esto. Por otra parte, en las revisiones sistemáticas realizadas que comparan ambas modalidades de VNPPI, tanto sincronizada como no sincronizada con CPAP nasal, no se ha demostrado diferencias en prevención de DBP.

VNPPI en el tratamiento de la apnea del prematuro. Existen algunos estudios que han reportado el uso exitoso de VPPNI para tratar o disminuir apneas en prematuros que no responden al uso de metilxantinas y/o CPAP. Unos pocos estudios aleatorizados han comparado el uso de VPPNI-NS con CPAP nasal en reducir la tasa de apneas en RN prematuros. Si bien algunos han mostrado ciertos efectos positivos en prematuros con apneas severas y frecuentes, estos no han sido consistentes y al agruparlos en un metaanálisis no se evidencia una disminución significativa de la tasa de apneas con esta modalidad de VNI. Pero los estudios y pacientes son pocos, por lo que el análisis tiene poco poder y se requiere de más estudios para confirmarlo. Tampoco se han realizado estudios con VPPNI-S en este tema por lo que también debe evaluarse. A pesar de que por ahora la evidencia no es tan clara, la VNPPI en la práctica es una terapia que se está utilizando frecuentemente en las UCI neonatales en el tratamiento de las apneas como paso previo a la intubación.

Estudios con asistencia ventilatoria ajustada neuralmente (NAVA). Además de la VMI-S, el NAVA puede entregar VNPPI-S a través de una cánula binasal sincronizado con el esfuerzo ventilatorio del paciente con la señal esofágica. En VNI usando NAVA hay muy pocos estudios en RN. Un estudio de *crossover* fisiológico, demostró que es posible una sincronía entre el paciente y el ventilador durante esta modalidad ventilatoria. Futuros estudios controlados deben realizarse para comprobar si la VNIS-NAVA, puede ser superior en prevenir la tasa de falla de extubación al compararla con otras modalidades no invasivas sincronizadas y no sincronizadas.

Conclusiones

La VNPPI reduce significativamente la tasa de falla postextubación y muerte en prematuros con SDR al compararla con CPAP nasal, sin embargo, la evidencia de los estudios es

Tabla 39-1. Principales resultados de metaanálisis VNPPI vs. CPAP nasal postextubación. El principal efecto es la disminución en la tasa de falla de extubación que está dado mayormente por los estudios que usan VNPPI-S, aunque esto también se observó en el grupo NS. Se observa un efecto en disminución de mortalildad, aunque la calidad de la evidencia es moderada. Adaptado de: Lemyre B y cols., 2017.

	N° Estudios	N	RR	IC 95 %
Falla extubación	10	1.431	0,70	[0,60; 0,80]
Falla extub VNI-S	5	272	0,25	[0,15; 0,41]
Falla Extub VNI-NS	4	184	0,65	[0,46; 0,93]
Falla Extub Mixto	1	845	0,86	[0,72; 1,01]
DBP 36 sem	6	1.108	0,93	[0,79; 1,10]
Muerte	6	1.237	0,69	[0,48; 0,99]

moderada y el efecto es más claro e importante en la modalidad sincronizada. Se requieren más estudios controlados, para definir el real impacto de la modalidad no sincronizada en estos RN.

En los estudios que evalúan el uso de VNPPI en el manejo inicial de prematuros con SDR moderado, si bien hay una menor tasas de falla y requerimiento de intubación, no existen diferencias significativas en la incidencia de muerte o DBP y la calidad de la evidencia es moderada, por lo tanto no se ha demostrado que sea superior al CPAP nasal.

Respecto a apneas, si bien la VNPPI podría disminuir su incidencia y severidad y se usa ampliamente para evitar intubación, la evidencia es débil y requiere de más estudios para confirmarse. Por otra parte, no se ha demostrado una mayor tasa de complicaciones ni efectos adversos al comparar el uso de VNI con CPAP nasal. Se requiere de más estudios que compararen también los distintos tipos de dispositivos nasales (piezas largas o cortas) en seguridad y eficacia.

CÁNULA NASAL DE ALTO FLUJO (CAF)

La cánula nasal de alto flujo es un dispositivo que entrega flujo alto (hasta 8 litros por minuto) de una mezcla gases a través de la nariz como método de soporte ventilatorio en RN. Estas cánulas son algo más grandes que las bigoteras comunes, pero no van selladas a la nariz del niño como las cánulas de CPAP, por lo que son mejor toleradas. Al entregar flujos más altos de gas, requiere de una adecuada humidificación y temperatura del gas inspirado para evitar daños a la mucosa nasal y a la vía aérea. Por otra parte, al usar flujos altos se genera cierta presión que se transmite a la vía aérea como el CPAP, sin embargo, esta es más variable y no hay claridad de la presión efectiva generada. Dado que es relativamente fácil de aplicar y bien tolerada, su uso se ha extendido en las unidades de neonatología a pesar de que su efectividad y seguridad en especial en el prematuro de muy bajo peso no se ha precisado. Ver también Capítulos 37: *Oxigenoterapia* y 38: *CPAP*.

Posibles efectos fisiológicos

En diversos estudios se han descrito efectos positivos que determinarían una disminución del trabajo respiratorio del RN los que se han atribuido a los siguientes mecanismos:

- **Reducción de la resistencia respiratoria.** Al entregar gas inspirado preacondicionado se reduciría la resistencia y el gasto energético metabólico que se utiliza en calentar y humidificarlo.
- **Barrido del espacio muerto a nivel nasofaríngeo** (al usar mayor flujo de gases).
- **Entrega de presión positiva de distensión de la vía aérea.** Esta teoría ha sido más estudiada y se ha visto que bajo ciertas condiciones, el uso de CAF puede generar altos niveles de presión en la cavidad nasofaríngea que se transmiten a la vía aérea. Esta depende de la intensidad de flujo, apertura de la boca y de la relación entre el tamaño de la cánula y el orificio nasal. En general, se recomienda que la pieza nasal empleada sea menor a la mitad del tamaño de los orificios nasales. Sin embargo, existe preocupación por las elevadas presiones que se puedan alcanzar, en especial si no incorporan un mecanismo de seguridad como una válvula de *pop-off*. Así como también el riesgo potencial de infecciones asociadas.

Estudios clínicos

CAF en retiro de VM. Varios autores reportan el empleo exitoso de CAF especialmente postextubación de RN con SDR, algunos muestran una eficacia similar al uso de CPAP. Sin embargo, estudios recientes aleatorizados y controlados en que comparan su uso en prematuros con SDR con CPAP postextubación, muestran que las CAF tienen menor trauma nasal, pero su eficiencia es menor con una mayor necesidad de reintubación.

CAF en RN con SDR después de INSURE. Un estudio prospectivo en prematuros con una media de 27 semanas de EG que cursan un SDR tratados con la técnica INSURE, fueron aleatorizados a extubación inmediata a CAF vs. mantener en VMI y retirar gradualmente hasta la extubación. Dieciséis de 23 pacientes (70%) de los niños en CAF no requirió reintubación lo que sugiere que la CAF puede ser una alternativa al CPAP en prevenir la reintubación después de INSURE. Sin embargo, este estudio es pequeño y faltó la comparación con un grupo en CPAP. Se requiere de más estudios para poder recomendarla.

CAF vs CPAP como soporte no invasivo inicial en prematuros con SDR. Algunos estudios prospectivos aleatorizados han comparado la CAF vs CPAP como soporte respiratorio no invasivo desde el inicio en pacientes prematuros en el SDR moderado. Algunos de ellos muestran efectividad similar a CPAP convencional en relación a falla respiratoria y necesidad de reintubación, y en favor de CAF muestran menos disconfort, dolor y trauma nasal al ser comparada con CPAP. Sin embargo, un reciente estudio multicéntrico aleatorizado que reclutó 564 pacientes prematuros ≥ 28 semanas con SDR precoz que no recibieron surfactante, compara terapia de inicio a CAF vs CPAP. El estudio debió ser suspendido luego de que su análisis interino una vez reunido el 75% de la muestra, mostró una mayor falla de tratamiento, mayor necesidad de oxígeno y de soporte respiratorio en el grupo de CAF. No hubo diferencias en la necesidad de usar surfactante y la necesidad de VMI, debido a que el protocolo contemplaba el paso a CPAP en el caso de falla con CAF. Por lo tanto, la evidencia no es clara al respecto, pareciera existir una mayor tasa de fallas, pero se requiere de mayores estudios controlados.

Posibles efectos adversos del uso de CAF

Luego de los reportes iniciales exitosos y la relativa mayor facilidad de uso, las CAF se han introducido rápidamente en las UCI neonatales para el tratamiento de prematuros con SDR sin tener evidencias muy claras. Por otra parte, existen

varios reportes de algunas morbilidades asociadas en prematuros luego de la introducción de CAF, estas incluyen mayor incidencia de retinopatía, quemaduras, escapes aéreos y un caso de pneumoencefalocele. Taha y cols. realizaron un gran estudio retrospectivo multicéntrico en un grupo de unidades en los EE.UU., donde evaluaron la introducción del soporte respiratorio con CAF vs CPAP en cerca de 2500 prematuros extremos < 1.000 g. Ellos reportan que la introducción de CAF se asoció a un aumento significativo del *outcome* adverso combinado DBP o muerte (56,8% vs. 50,4% en el grupo CPAP, $p < 0,05$), como también mayor duración de la ventilación y hospitalización. Si bien esto debe confirmarse en estudios controlados, pone una nota de cautela al uso de CAF en prematuros en especial precozmente.

CAF como soporte respiratorio luego de CPAP en prematuros con DBP

Un estudio reciente comparó de 2 cohortes antes y después de la introducción de CAF usada luego de CPAP versus mantención en CPAP en RN prematuros con DBP moderada a severa que requerían de soporte ventilatorio crónico más allá de las 34 semanas de edad postconcepción. Ellos demostraron que en el grupo tratado con las CAF estuvieron menos tiempo en CPAP y consiguieron establecer más precozmente alimentación oral completa. Varios reportan que es una terapia mejor tolerada para aquellos RN que requieren soporte respiratorio crónico.

En resumen, existe evidencia insuficiente como para recomendar el empleo rutinario de CAF en prematuros, en especial como terapia de inicio en aquellos muy pequeños. Se requiere de mayores estudios controlados en este grupo de pacientes para determinar su eficacia y seguridad. La adecuada temperatura del gas inspirado a 37 °C y la humidificación 100% son fundamentales para evitar daños a la mucosa nasal y a la vía aérea, como también una adecuada monitorización de la presión generada. Las CAF pueden ser de utilidad en el soporte respiratorio crónico en niños con DBP y en otras condiciones respiratorias crónicas neonatales.

BIBLIOGRAFÍA

Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T *et al.* Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (N-CPAP). Pediatr Pulmonol 2006; 41:875-81.

Ali N, Claure N, Alegría X *et al.* Effects of non-invasive pressure support ventilation (NI-PSV) on ventilation and respiratory effort in very low birth weight infants. Pediatr Pulmonol 2007; 42:704-10.

Bancalari E, Claure N. The evidence for non-invasive ventilation in the preterm infant. Arch Dis Child, Fetal and Neonat Ed 2013; 98:F98-102.

Barrington KJ, Bull D, Finer NN. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants. Pediatrics 2001; 107:638-41.

Bhandari V, Gavino RG, Nedrelow JH *et al.* A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. J Perinatol 2007; 27:697-03.

Bisceglia M, Belcastro A, Poerio V *et al.* A comparison of nasal intermittent versus continuous positive pressure delivery for the treatment of moderate respiratory syndrome in preterm infants. Minerva Pediatr 2007; 59:91-95.

Ducharme-Crevier L, Beck J, Essouri S *et al.* Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) allows patient-ventilator synchrony during pediatric noninvasive ventilation: a crossover physiological study. Crit Care 2015; 19: 44.

Estay A, Mariani G, Álvarez C *et al.* Randomized Controlled Trial of Non-Syncrhonized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Compared With Nasal CPAP After Extubation of VLBW Infants At the Neocosur Neonatal Network". Pediatric Academic Societies Annual Meeting 2015, San Diego, EE.UU. Abstract publication number 755770.

Friedlich P, Lecart C, Posen R *et al.* A randomized trial of nasopharyngeal-synchronized intermittent mandatory ventilation versus nasopharyngeal continuous positive airway pressure in very low birth weight infants after extubation. J Perinatol 1999; 19:413-18.

Garland JS, Nelson DB, Rice T, Neu J. Increased risk of gastrointestinal perforations in neonates mechanically ventilated with either face mask or nasal prongs. Pediatrics 1985; 76:406-10.

Hoffman SB, Terrell N, Driscoll CH, Davis NL. Impact of High-flow cannula use on neonatal respiratory support patterns and leght of stay. Respir Care 2016; 61: 1299-304.

Iglesias-Deus A, Perez-Muñuzuri A, Lòpez-Suàrez O *et al.* Tension pneumocephalus induced by high-flow nasal cannula ventilation in a neonate. Arch Dis Child, Fetal& Neonat Ed 2017; 102:F173-75.

Khalaf MN, Brodsky N, Hurley J, Bhandari V. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation. Pediatrics 2001;108:13-17.

Kiciman NM, Andreasson B, Bernstein G *et al.* Thoracoabdominal motion in newborns during ventilation delivered by endotracheal tube or nasal prongs. Pediatr Pulmonol 1998; 25:175-81.

Kirpalani H, Millar D, Lemyre B *et al;* NIPPV Study Group. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. N Engl J Med 2013; 369(7):611-20.

Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A *et al.* Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled prospective study. J Pediatr 2007; 150:521-26.

Kulkarni A, Ehrenkranz RA, Bhandari V. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants. Am J Perinatol 2006; 23:233-40.

Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG *et al.* Cochrane Neonatal Group. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database Syst Rev 2017. CD003212.

Lemyre B, Laughon M, Bosé C *et al.* Cochrane Neonatal Group. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 12.Art CD005384.

Lin CH, Wang ST, Lin YJ, Yeh TF. Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity. Pediatr Pulmonol 1998; 26:349-53.

Manley BJ, Owen LS, Doyle LW *et al.* High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. N Engl J Med. 2013; 369: 1425-33.

Migliori C, Motta M, Angeli A, Chirico G. Nasal bilevel vs. continuous positive airway pressure in preterm infants. Pediatr Pulmonol 2005;40:426-30.

Miller SM, Dowd SA. High-flow nasal cannula and extubation success in the premature infant: a comparison of two modalities. J Perinatol 2010; 30(12):805-08.

Moretti C, Gizzi C, Papoff P *et al*. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (N-CPAP) after extubation in very low birth weight infants. Early Hum Dev 1999;56:167-77.

Moretti C, Giannini L, Fassi C *et al*. Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitateweaning in very low-birthweight infants: unmasked randomized controlled trial. Pediatr Int 2008; 50:85-91.

Narchi H, Chedid F. Neurally adjusted ventilator assist in very low birth weight infants: Current status. World J Methodol 2015; 5(2):62-67.

Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: a survey of practice in England. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93:F148-50.

Roberts CT, Owen LS, Manley BJ *et al*. HIPSTER Trial Investigators. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. N Engl J Med 2016; 375:1142-51.

Ryan CA, Finer NN, Peters KL. Nasal intermittent positive-pressure ventilation offers no advantages over nasal continuous positive airway pressure in apnea of prematurity. Am J Dis Child 1989; 143:1196-18.

Santin R, Brodsky N, Bhandari V. A prospective observational pilot study of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) as a primary mode of ventilation in infants N or = 28 weeks with respiratory distress syndrome (RDS). J Perinatol 2004; 24:487-93.

Schreiber M., and Marks JD. Noninvasive Ventilation in the Premature Newborn — Is Less Always More? N Engl J Med 2017; 377:386-88.

Taha DK, Kornhauser M, Greenspan JS *et al*. High flow nasal cannula use is associated with increased morbidity and length of hospitalization in extremely low birth weight infants. J Pediatr 2016; 173:50-55.

Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP *et al*. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2011; (5):CD006405.

VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL RECIÉN NACIDO

40

A. González M. • J. Fabres B. • J. L. Tapia I.

La ventilación mecánica (VM) es una de la formas de dar soporte respiratorio para mantener la función respiratoria en aquellos pacientes en que esta falla. Estos equipos facilitan el intercambio gaseoso del paciente, entregando con cierta periodicidad, un determinado volumen o flujo de una mezcla de gases, generalmente enriquecida con oxígeno. Esta puede entregarse en forma invasiva (a través de un tubo endotraqueal) o no invasiva (Capítulo 39: *Ventilación no invasiva*). Existen distintos tipos de ventiladores y modalidades de uso, que en los últimos años se han multiplicado y complejizado. Si bien en muchos casos la VM ha permitido salvar las vidas y prevenir el daño hipóxico en niños muy enfermos, su uso también se asocia con daño y morbilidad, por lo que debemos usarla el menor tiempo posible. En este capítulo describiremos los tipos y modalidades usadas con mayor frecuencia en RN partiendo por los principios y modalidades básicas. Las indicaciones de su uso aparecen en los capítulos correspondientes a las patologías respiratorias más frecuentes. Para un mejor entendimiento de la VM recomendamos leer también el Capítulo 42: *Mecánica respiratoria y análisis gráfico de la función pulmonar*.

Los respiradores más empleados en las unidades de cuidado intensivo neonatal son aquellos de flujo continuo, ciclados por tiempo y limitados por presión (CTLP). Con ellos se utilizan dos modalidades básicas de ventilación:

Ventilación controlada (VC). En ella todas las respiraciones son entregadas por el ventilador y sus parámetros controlados por el médico: para ello se requiere que el esfuerzo del paciente esté abolido o controlado (con sedación o parálisis).

Ventilación mandatoria intermitente (VMI). En ella el ventilador entrega un número determinado de respiraciones mecánicas, pero permite que el paciente tenga respiraciones espontáneas entre los ciclos mecánicos.

Los parámetros ventilatorios que se regulan son:

- Presión inspiratoria máxima (PIM).
- Presión al final de la espiración (PEEP).
- Tiempos inspiratorio (TI) y espiratorio (TE) que determinan la:
  - Frecuencia respiratoria (FR).
- Flujo.
- Fracción inspirada de oxígeno (FiO_2).
- Volumen Corriente (Vc).

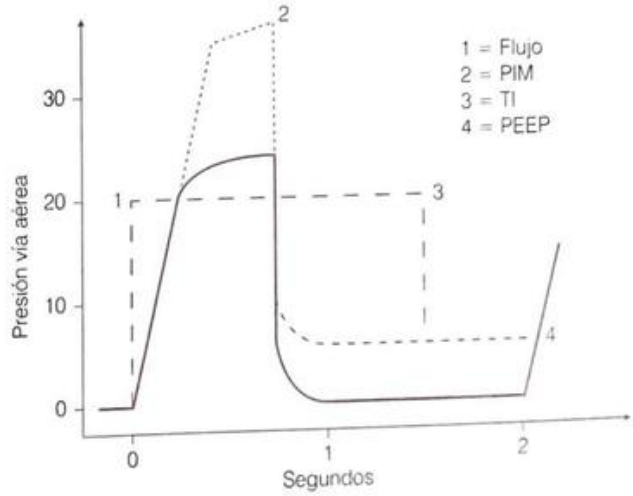
Un concepto importante de la mecánica pulmonar es la presión media sobre la vía aérea (PMA). Es una integración de toda el área bajo la curva de presión positiva, como se observa en la Figura 40-1. Aumenta la PMA: aumentos de PIM, del flujo, del TI y del PEEP. El aumento de la FR también eleva la PMA si se mantiene el mismo TI. La PMA se debe monitorizar en forma continua.

También se puede determinar en forma aproximada de la fórmula:

PMA = (PIM x TI/T. total) + (PEEP x TE/T. total)

T. total = Duración en segundos de cada ciclo respiratorio.

Figura 40-1. Modificaciones de distintos parámetros de ventilación pueden aumentar la presión media de vía aérea (es una integración de toda el área bajo la curva de presión positiva del ciclo respiratorio). Como se observa, aumentan la PMA: aumentos del: flujo (1), de PIM (2), del TI (3) y del PEEP (4). El aumento de la FR también eleva la PMA si se mantiene el mismo TI.



TUBO ENDOTRAQUEAL

La VM invasiva se efectúa a través del tubo endotraqueal (TET) directamente hacia los pulmones. Este se puede introducir de dos formas: nasotraqueal u orotraqueal. El tubo nasotraqueal es más fácil de mantener ya que la nariz le da un mejor soporte para fijarlo, pero es más difícil de instalar especialmente en los prematuros de muy bajo peso. También puede producir daño nasal, desviación del tabique y se asocia a mayor incidencia de otitis media. El tubo orotraqueal es más fácil y rápido de instalar, pero más difícil de fijar por lo que se reportan más extubaciones. Su uso prolongado puede producir daño en el paladar con deformaciones. Existen muy pocos y pequeños estudios que comparan en forma controlada estas vías y no comunican diferencias significativas en relación con otras complicaciones postextubación. En la práctica se usa mucho más la vía orotraqueal, por lo más rápido de instalar especialmente en prematuros.

La mayor parte de los TET empleados en Neonatología son lisos y sin *cuff*. El objetivo de ello es permitir un poco escape de aire entre el TET y la vía aérea, lo que parece reducir complicaciones como estenosis subglótica. La posición del TET debe controlarse radiológicamente y estar a lo menos 1 cm sobre la carina y 1,5 cm bajo las cuerdas vocales. Debe registrase a cuántos centímetros de la comisura labial queda ubicada la punta del tubo. Una fórmula práctica para anticipar a qué distancia aproximada (en cm) quedará bien ubicado un tubo orotraqueal es sumar el peso (en kg) + 6.

PARÁMETROS VENTILATORIOS

La función básica del sistema respiratorio es mantener el intercambio de gases. Esto se logra básicamente a través de la oxigenación arterial y la ventilación alveolar, que se ven reflejadas respectivamente en la PaO_2 y $PaCO_2$ del paciente.

La Tabla 40-1 muestra recomendaciones que pueden ser útiles como guía para los parámetros iniciales a emplear en VM, según las patologías neonatales más frecuentes. Posteriormente, cada RN en VM debe ser evaluado individualmente y observar cuidadosamente su respuesta al tratamiento para decidir eventuales cambios. De acuerdo a dicha evaluación, se realizarán los ajustes necesarios. A continuación, detallamos cómo influyen en el intercambio gaseoso los cambios de los distintos parámetros ventilatorios.

Oxigenación. Para aumentar la oxigenación arterial podemos aumentar la FiO_2, como también podemos hacerlo a través de las maniobras que aumentan la PMA. Es muy importante considerar qué aumentos excesivos, en algunos de los parámetros que aumentan la PMA, pueden sobredistender el pulmón, disminuir la distensibilidad, disminuir el retorno venoso (y consecuentemente el débito cardíaco) o bien resultar en PEEP inadvertido, pudiendo producir un efecto contrario al deseado. Como guía general, un RN con pulmón sano requiere de PMA de alrededor de 5 cmH_2O. En cuadros respiratorios de moderada gravedad, se requieren alrededor de 8 a 12 cmH_2O. En cuadros graves con un pulmón muy poco distensible pueden llegar a requerir 15 a 20 cmH_2O (o más). Los parámetros ventilatorios utilizados para alcanzar estas presiones deben estar de acuerdo con la fisiopatología de la enfermedad.

¿Qué nivel de PaO_2 es aconsejable mantener? En el prematuro se aconseja mantenerla entre 50 y 70 mmHg durante la primera semana de vida. Se evitan niveles más elevados por su relación con la retinopatía del prematuro y daño pulmonar. En términos de saturación de O_2, que es lo que se emplea en la práctica, mantener la SaO_2 del 90% al 95%. En el niño de término, en especial aquel con hipertensión pulmonar persistente (HPP), se aconseja mantener una PaO_2 un poco más elevada (o saturaciones preductales > 92%) para evitar episodios de hipoxemia, la que puede producir importante vasoconstricción pulmonar. Si bien los RN de término no tienen riesgo de retinopatía, la hiperoxia también es dañina, afectando la función vasodilatadora del óxido nítrico y dañando el tejido pulmonar.

Ventilación. Los parámetros que tienden a disminuir la $PaCO_2$ son los que aumentan la ventilación minuto (VMin), que depende del Vc y la FR. Para aumentar el Vc se puede subir la PIM, aumentar el TI o disminuir el PEEP. También se puede aumentar la VMin aumentando la FR. Si estamos usando FR bajas es más efectivo aumentar la FR, pero si el Vc es pequeño, es más efectivo el aumento del Vc para disminuir la $PaCO_2$ que el aumento de la FR, en que la ventilación del espacio muerto permanece constante. Es importante considerar que como la espiración es pasiva, requiere un tiempo mayor que la inspiración. En ocasiones, si usamos

Tabla 40-1. Parámetros iniciales a emplear en VM según las patologías neonatales más frecuentes

	Pulmón sano	EMH	SAM	HPP	Neumonía
PIM (cmH_2O)	12-15	15-20 (*)	20-25	20-25	20-25
PEEP (cmH_2O)	3-4	4-5	3-4	3-4	4-6
T_I (seg)	0,3-0,5	0,3-0,35	0,3-0,5	0,3-0,4	0,3-0,5
FR (resp x min)	15-30	40-50	40	40-50	30-40

(*) la menor presión posible según excursión torácica.

frecuencias muy altas puede quedar tiempo insuficiente para espirar y se produce atrapamiento aéreo o PEEP inadvertido. También es preciso aclarar que si estamos usando PEEP muy bajo podemos tener un pulmón poco reclutado y presentar hipoventilación. De modo que la relación entre PEEP y $PaCO_2$ no es siempre predecible.

¿Qué nivel de $PaCO_2$ es aconsejable mantener? En el prematuro con EMH la tendencia actual es evitar la hipocarbia y el volutrauma, permitiéndose niveles de $PaCO_2$ moderadamente altos: 45 a 60 mmHg con pH > 7,25; lo que se ha denominado hipercarbia permisiva. Teóricamente, una VM menos agresiva aminoraría el daño pulmonar agudo y eventualmente el riesgo de displasia broncopulmonar (DBP), lo cual ha podido ser demostrado solo parcialmente hasta ahora. Hay que advertir que $PaCO_2$ elevadas (> 60 mmHg), aunque existen pocos estudios al respecto, se asociarían con una alteración de la autorregulación del flujo cerebral, pudiendo aumentar el riesgo de hemorragia intracraneana (HIC). Por otro lado, la hipocarbia se ha relacionado con menor flujo cerebral y lesiones isquémicas de la sustancia blanca. En el RNT con HPP se intenta mantener $PaCO_2$ normales, ya que la acidosis aumenta la resistencia vascular pulmonar.

INJURIA PULMONAR ASOCIADA CON LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Los respiradores mecánicos invasivos pueden producir daño pulmonar. Por un lado, la presencia del TET atraviesa una barrera natural y aumenta el riesgo de infecciones, en especial neumonía asociada con VM. Por otro lado, la introducción de un volumen de gases a presión especialmente en un pulmón inmaduro produce daño. En diversos estudios se ha demostrado que el mayor daño se produce por sobredistensión de los tejidos pulmonares que produce el exceso de Vc (volutrauma). Esto produce daño en las uniones intercelulares, aumentando la permeabilidad con influjo de líquidos y proteínas hacia el espacio alveolar, inactivando surfactante y desencadenando una reacción inflamatoria. También el daño producido por el colapso y reapertura alveolar (atelectotrauma) tendrían un papel significativo en la generación de marcadores de daño pulmonar. El Vc depende de la gradiente de presión (diferencia entre PIM – PEEP) y de la distensibilidad pulmonar, por lo que el uso de presiones excesivas se asocian también con mayor Vc y daño pulmonar. La mayoría de los nuevos ventiladores incorporan la medición del Vc y algunos pueden ajustar el volumen entregado a un valor similar al Vc teórico. Los valores normales de Vc en el RN son de 4 a 6 mL x kg, por lo cual es recomendable no superar estos valores para evitar el posible volutrauma. Clínicamente, es recomendable observar los movimientos del tórax del paciente para determinar las presiones mínimas y lograr una buena excursión torácica y así evitar un Vc excesivo. El uso de un PEEP adecuado es esencial para mantener un volumen pulmonar que prevenga el colapso alveolar.

EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO EN VM

Es fundamental observar los siguientes signos clínicos:

- Aspecto general (color, actividad, tono, perfusión).
- Motilidad del tórax.
- Murmullo vesicular.
- Sincronía o asincronía con la VM.
- Además monitorizar: presión arterial, diuresis.
- SaO_2.
- $TcPO_2$ y/o $TcPCO_2$.

Se requiere evaluar los siguientes exámenes de laboratorio, de acuerdo a condición clínica:

- Gases en sangre.
- Radiografía de tórax.
- Ecocardiografía (en paciente grave que se sospeche hipertensión pulmonar (HP) o compromiso hemodinámico).

Estas evaluaciones serán fundamentales en la decisión que se tome respecto de la modificación de parámetros ventilatorios. Si se produce un deterioro brusco en la condición del paciente ventilado se debe descartar:

- Desplazamiento del tubo (monointubación o extubación).
- Obstrucción del tubo endotraqueal.
- Escape aéreo.
- Falla del ventilador o de la entrega de gases.

La hemorragia intracraneana masiva, el *ductus* arterioso con compromiso hemodinámico y las infecciones agregadas pueden también producir un deterioro agudo del niño en VM.

Otras evaluaciones que pueden ser útiles para evaluar la severidad de la hipoxemia son:

Diferencia alveoloarterial de oxígeno, $P(A\text{-}a)\ O_2$. En condiciones normales, la PaO_2 es similar, o un poco menor, a la alveolar (diferencia < 20 mmHg), ya que muy poco se pierde en la difusión desde el alvéolo a la sangre. Si hay diferencias importantes hablan de severidad de la enfermedad pulmonar o cortocircuito extrapulmonar.

La presión alveolar de oxígeno (PAO_2) está dada por la fórmula:

$PAO_2 = FiO_2\ (PA - 47) - PaCO_2/0{,}8$.

Donde: PA = presión atmosférica (760 mmHg a nivel del mar).

47 = presión del vapor de agua a nivel alveolar (47 mmHg).

A mayor diferencia (PAO_2 - PaO_2) mayor gravedad, una diferencia > 600 se asocia con alta mortalidad y es un criterio de entrada a ECMO.

Relación arterioalveolar de O_2: PaO_2/PAO_2, mientras menor de 1 mayor gravedad.

Índice de oxigenación (IO). Este índice se usa en niños ventilados y considera, además, qué presiones estamos usando para conseguir la PaO_2 de acuerdo a la fórmula:

$IO = PMA \times FiO_2/PaO_2$

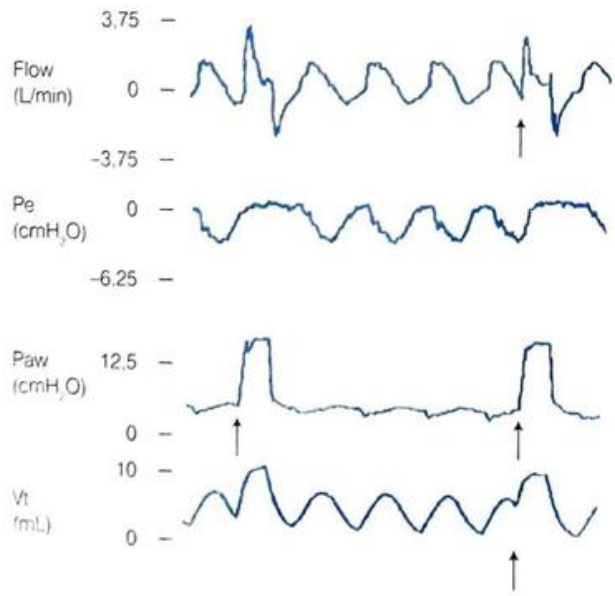
Ha sido empleado especialmente en RN con falla respiratoria hipóxica e hipertensión pulmonar, siendo de mal pronóstico cuando es igual o mayor de 40, un IO > 35 a 40 es también un criterio de entrada a ECMO.

VENTILACIÓN SINCRONIZADA

Durante los últimos años, el explosivo avance de la tecnología en el cuidado respiratorio neonatal ha permitido desarrollar una gran variedad de ventiladores mecánicos con la capacidad de sincronizarse con el esfuerzo respiratorio del paciente. Ellos proveen distintas modalidades de ventilación y nuevos monitores en línea que entregan información de la función pulmonar que permitiría aumentar la seguridad de la VM. Lo fundamental de estas técnicas es que entregan gran parte del control de la ventilación al paciente, lo que parece ser más fisiológico. A continuación, se describen las características de los distintos ventiladores y modalidades disponibles.

La ventilación sincronizada o gatillada por el paciente, se caracteriza porque la fase inspiratoria de la VM es iniciada en respuesta al esfuerzo respiratorio propio del paciente. De esta forma, se sincronizan los inicios de las respiraciones espontáneas y las mecánicas, lo que no ocurre en la ventilación mandatoria intermitente (IMV), tradicionalmente usada en RN (Figura 40-2). Algunos de los ventiladores permiten, además, terminar la inspiración coordinadamente con el esfuerzo espiratorio del paciente. Este tipo de ventilación está disponible en ventiladores ciclados por tiempo/limitados por presión y en ventiladores controlados por volumen. Existen las siguientes modalidades:

Figura 40-2. IMV tradicional. Registro simultáneo de flujo de vía aérea, presión esofágica (deflexiones negativas indican esfuerzo respiratorio del paciente), presión de vía aérea y volumen corriente. Como se aprecia, los ciclos mecánicos (flechas) no están sincronizados con el esfuerzo del paciente. Obsérvese que la segunda ventilación mecánica cae en la espiración de una respiración espontánea, lo que genera un volumen corriente excesivo.



Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV). En ella el ventilador entrega respiraciones mecánicas en forma intermitente a una frecuencia fijada por el clínico, pero, a diferencia de la IMV tradicional, estas respiraciones mecánicas están sincronizadas con el esfuerzo inspiratorio del paciente. El paciente puede tener respiraciones espontáneas entre las mecánicas que son apoyadas por el PEEP (Figura 40-3). Si el paciente no ventila espontáneamente o no logra superar el umbral de gatillado que se ha fijado, el ventilador entregará un número de ventilaciones basales fijadas por el clínico.

Ventilación asistida/controlada (A/C). En ella cada respiración espontánea del paciente gatilla o es "asistida" por una respiración mecánica completa. Si el paciente no respira, o si el esfuerzo inspiratorio del paciente no alcanza a superar el umbral de gatillado, el ventilador entrega respiraciones mecánicas a la frecuencia fijada por el clínico para asegurar una ventilación adecuada (Figura 40-4). Algunos respiradores solo sincronizan el inicio de la respiración y el tiempo inspiratorio es fijo, requiriendo ajustes de este para evitar atrapamiento aéreo. En otros, se puede sincronizar el término de la inspiración con el inicio del esfuerzo espiratorio del paciente y el tiempo inspiratorio es variable de acuerdo al esfuerzo de este.

Ventilación con presión de soporte (VPS). Es un modo de ventilación que se diseñó inicialmente para apoyar las respiraciones espontáneas en adultos que requerían VM. La VPS da una presión inspiratoria adicional a las respiraciones espontáneas, con el objetivo de disminuir el trabajo respiratorio que impone el respirar a través del tubo endotraqueal y circuito del ventilador. Es una modalidad gatillada por el paciente, limitada por presión y ciclada por flujo, en la cual el esfuerzo inspiratorio del paciente es asistido por un aumento del flujo inspiratorio (lo que también da un aumento de la presión). Este flujo inspiratorio adicional es variable en relación con el esfuerzo del paciente, ya que termina la inspiración al detectarse el inicio de la espiración. Esto permite disminuir su trabajo respiratorio. Esta modalidad es casi idéntica a la A/C cuando se usa sola, aunque no todos los ventiladores que entregan la modalidad A/C tienen capacidad de terminar la inspiración. No hay uniformidad en la nomenclatura entre los distintos ventiladores, lo que crea confusión. Algunos ventiladores en modalidad VPS no tienen una frecuencia de respaldo, por lo que requiere que el paciente tenga un esfuerzo respiratorio suficiente.

SIMV+PS. Algunos ventiladores permiten usar la modalidad VPS en conjunto con SIMV (SIMV+PS). El ventilador entrega ventilaciones con cierta presión y tiempo en forma

Figura 40-3. Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV). Como se observa, las respiraciones mecánicas están sincronizadas con el inicio del esfuerzo respiratorio del paciente.

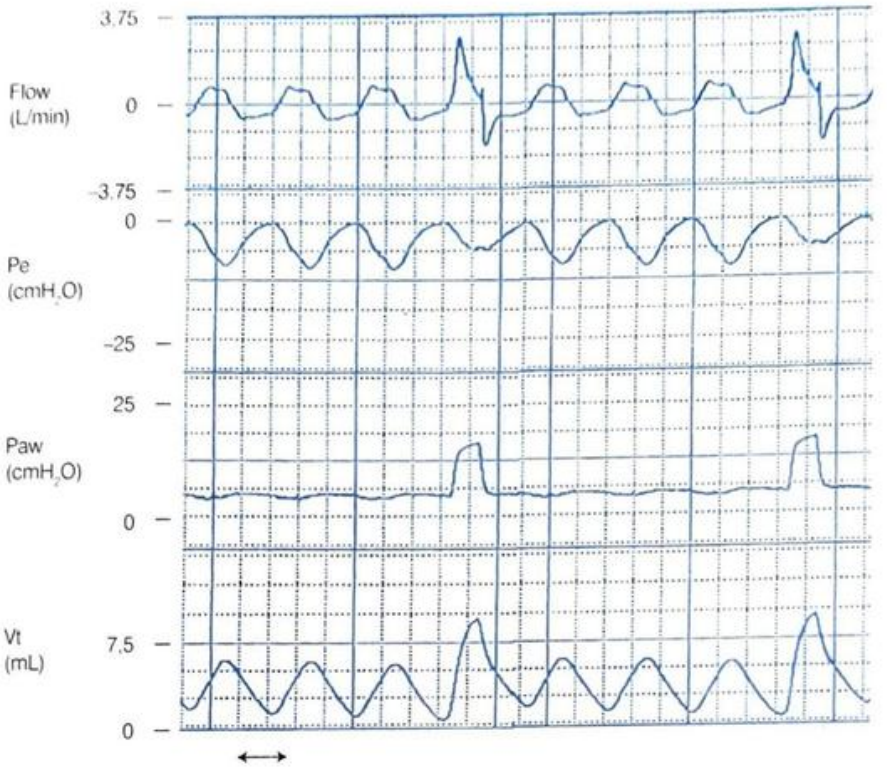


Figura 40-4. Ventilación asistida/controlada. Como se observa, cada esfuerzo respiratorio del paciente gatilla una respiración mecánica, consiguiendo cambios uniformes de presión y volumen corriente.

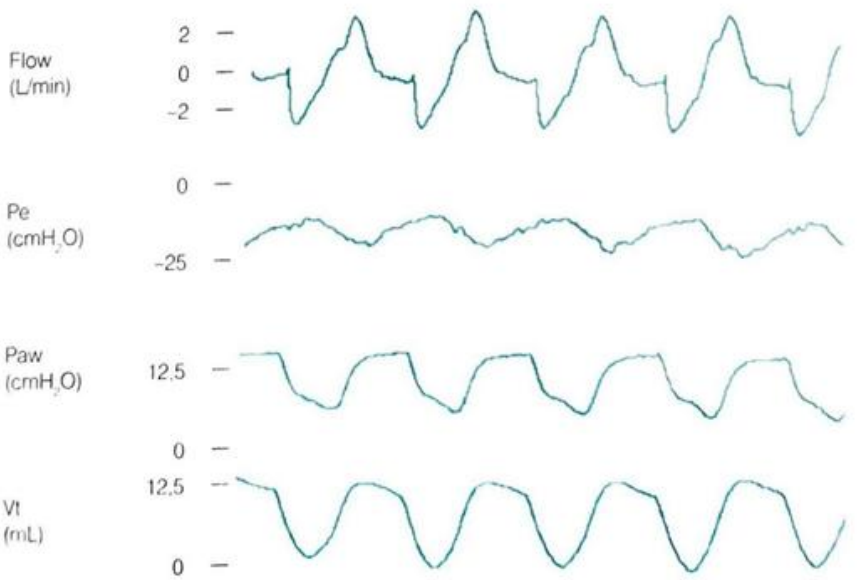
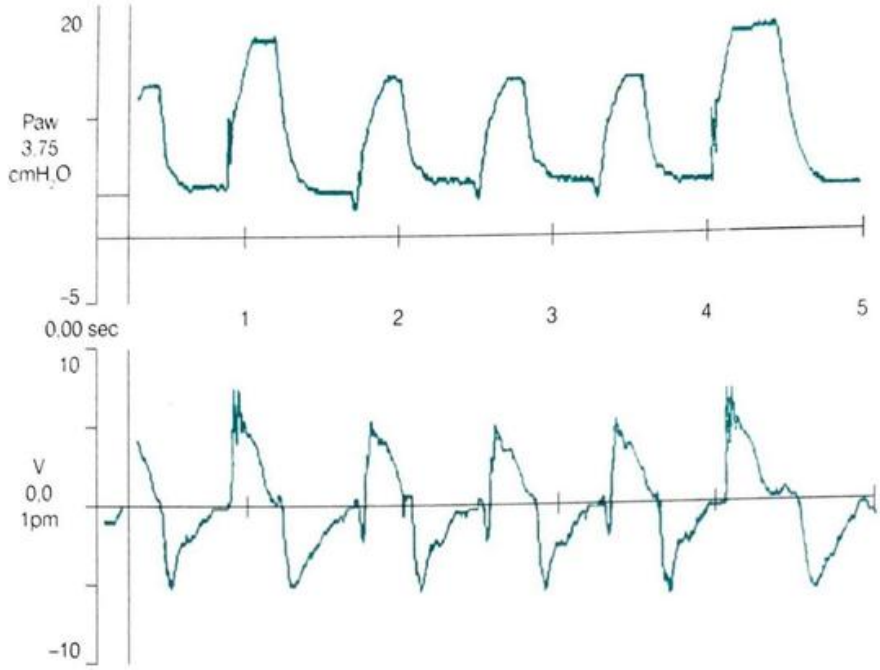


Figura 40-5. SIMV + presión de soporte. Como se observa, las respiraciones espontáneas están apoyadas con una presión adicional pero con un nivel menor que los ciclos mecánicos completos.



intermitente y las respiraciones espontáneas entre las mecánicas son "apoyadas" por la PS, la que se usa con un nivel menor al soporte mecánico (Figura 40-5). Algunos ventiladores los expresan como un porcentaje del PIM de las ventilaciones mecánicas o simplemente se programa un límite de presión para este soporte. El nivel de soporte es variable entre soporte completo (PS máximo) o parcial, ajustándose con el límite de presión. En general se recomienda partir con el 50% al 60% de la diferencia entre la PIM- PEEP.

Ventilación asistida proporcional (VAP). En esta modalidad la presión entregada por el ventilador es servocontrolada durante todo el ciclo respiratorio, y la frecuencia, tiempo y velocidad de inflado del pulmón están controlados por el paciente. La presión entregada aumenta en la medida que el flujo inspiratorio y volumen que mueve el paciente crecen. Esto puede regularse para reducir el trabajo respiratorio del paciente.

Ventilación controlada por volumen (VCV). En estas modalidades el ventilador entrega un determinado Vc independiente de los cambios de la mecánica pulmonar y presiones. La duración de la inspiración dependerá del tiempo que demora en entregar el volumen deseado, el cual se ajusta variando el flujo y la presión inspiratoria.

Ventilación con objetivo de volumen o volumen garantizado (VG). Esta modalidad híbrida, en que se combina el control del volumen con algunas de las modalidades previas, la entregan varios ventiladores y puede usarse combinada con SIMV, A/C o VPS. En esta modalidad se fija un volumen corriente para entregar en las respiraciones mecánicas (habitualmente entre 4 y 6 mL/kg) y el ventilador va ajustando para cada respiración el tiempo, flujo y presión inspiratoria para que entregue ese volumen. Además del Vc, se fijan los límites de presión y los parámetros basales o respaldo, según la modalidad de ventilación elegida. Muchas veces, el ventilador consigue usar menos presión y tiempo para entregar el volumen deseado.

MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL ESFUERZO INSPIRATORIO DEL PACIENTE

Uno de los elementos técnicos más importantes de los nuevos ventiladores que permiten la sincronización es el tipo de sensor y la señal que utilicen para el gatillado. Algunas de las características generales que deben tener estos sistemas de gatillado son:

- El esfuerzo inspiratorio debe superar un umbral elegido por el clínico y esto debe poder regularse.
- Se necesitan tiempos de respuesta adecuados entre la detección del esfuerzo respiratorio y el gatillado. Estos tiempos varían entre 6 a 100 milisegundos. La mayoría está alrededor de 50 milisegundos.
- Se debe evitar autogatillado o retraso en el mismo.

Sensores de flujo en vía aérea. Para medirlo se utilizan sensores que se interponen entre el circuito del ventilador y el tubo endotraqueal. Existen varios tipos: anemómetro, neumotacógrafo, transductor de presión diferencial por orificios variable, entre otros. Ellos, además, proporcionan los datos de volúmenes y presiones que permiten el análisis de función pulmonar. Los más modernos tienen menor tiempo

de respuesta y menor grado de gatillado erróneo. También poseen la ventaja de medir volúmenes corrientes y compensar por escapes de aire si no son importantes. Su desventaja es que adicionan un pequeño espacio muerto entre 0,5 y 1 mL, lo que para un prematuro extremo < 700 g puede ser importante. También tienen riesgo de autogatillado cuando existe escape de flujo importante alrededor del tubo. Estos sensores requieren cuidados de enfermería y/o terapia ventilatoria, ya que la presencia de agua o secreciones pueden afectar la lectura y funcionamiento de las modalidades sincronizadas.

Sensor de movimiento abdominal. Con una cápsula plana que se instala en el epigastrio se detecta el movimiento/cambio de presión del abdomen asociado con la respiración (cápsula de Graseby). Si bien es relativamente fácil de usar, su posición es crítica para un buen funcionamiento. Su tiempo de respuesta es bueno, no se produce autogatillado, pero en ocasiones puede ciclarse erróneamente por hipo y otros movimientos no respiratorios (incluso el corazón si se coloca muy cerca en un niño con precordio hiperactivo), por lo que es muy importante su adecuada posición.

Presión de vía aérea. Cambios (reducción) en la presión de vía aérea proximal al paciente se usan para detectar el inicio de la inspiración y gatillar el ventilador. Estos sensores se ubican internamente en el ventilador (distales al niño) y utilizan la línea habitual de monitorización de presión. Si bien no adiciona espacio y es fácil de usar, tienen un elevado umbral de gatillamiento y su tiempo de respuesta es relativamente largo. Por ello, aunque funcionan bien en niños mayores, conseguir sincronización en RN especialmente prematuros es difícil.

Electrodo esofágico NAVA® (*Neurally Adjusted Ventilatory Assistance*). A través de un electrodo introducido dentro de una sonda esofágica (que se puede usar también para alimentación) se capta la señal eléctrica de la contracción del diafragma, lo que permite sincronizar el inicio de la inspiración. Existe poca experiencia clínica en RN.

Impedancia torácica. Se detectan los movimientos respiratorios usando la señal de los electrodos de los monitores cardiorrespiratorios. Si bien pareciera fácil de usar, el posicionamiento de los electrodos es crítico para generar una adecuada señal y es importante que tengan suficiente gel de contacto. En los prematuros es frecuente observar distorsión de los movimientos de la pared torácica, especialmente en los más pequeños, lo que dificulta su uso. Su tiempo de respuesta es variable en relación con la posición.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Existen múltiples estudios que han demostrado que la ventilación sincronizada mejora el intercambio gaseoso, reduce el trabajo respiratorio y los episodios de lucha con el ventilador, disminuyendo la necesidad de sedación en RN. También se ha demostrado reducción en las fluctuaciones de la presión arterial y niveles de catecolaminas, lo que pudiera reducir la incidencia de complicaciones como escapes de aire y HIC. Los metaanálisis de los distintos estudios han mostrado consistentemente una reducción significativa de la duración de la VM. Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia clara de que la ventilación sincronizada, en general, disminuya las complicaciones importantes como DBP y/o muerte, aunque algunos muestran disminución de las formas severas de DBP en RN más enfermos o prematuros < 1.000 g. Si bien existen múltiples estudios, estos no son homogéneos, prueban distintos ventiladores con múltiples modalidades, por lo que se hace difícil su comparación. Por otra parte, estos ventiladores requieren más ajustes y cuidado, ya que pueden gatillarse inapropiadamente por artefactos o no gatillarse por fallas en el sensor, lo que requiere de más experiencia de los equipos. No existe evidencia clara sobre qué modalidad de ventilación es mejor, pero como veremos más adelante, la optimización de las modalidades al ajustar la ventilación por objetivo de volumen muestran positivos efectos en disminución en DBP, escapes aéreos y HIC.

Varios estudios, que evalúan a corto plazo la modalidad **asistida/controlada** comparada con IMV tradicional, y han mostrado mejorías en el intercambio gaseoso y menor soporte ventilatorio, tanto en la fase aguda como en la recuperación de prematuros con SDR. Sin embargo, en uno de estos estudios esta modalidad no fue exitosa en prematuros < 28 semanas. Algunas de estas diferencias en resultados están relacionadas con los equipos utilizados, algunos de los cuales han mejorado significativamente en el último tiempo, después de los estudios publicados. A pesar de que la evidencia no es aún clara, esta modalidad (A/C) es la elegida en muchos centros actualmente como modo de ventilación en la fase aguda de RN con falla respiratoria. Probablemente, porque requiere el menor esfuerzo del paciente, es más uniforme y garantiza una ventilación minuto adecuada en caso de apnea o pobre esfuerzo ventilatorio, siempre y cuando se haya fijado una frecuencia basal apropiada. Como en este modo cada esfuerzo del paciente es "asistido" por el ventilador, no es infrecuente observar hipocapnia-hiperventilación debida a las altas presiones inspiratorias utilizadas y en ocasiones a autociclaje. Es muy importante reducir las presiones inspiratorias para evitar lo anterior. Por otra parte, algunos de los ventiladores que dan esta modalidad no tienen capacidad para terminar la inspiración cuando el RN comienza la espiración y, por lo tanto, habrá algo de "lucha" con el ventilador. También si el RN elige frecuencias respiratorias altas y el Ti es fijo puede producirse atrapamiento aéreo, con sus consecuencias como escapes aéreos (se observó una mayor tendencia no significativa en los metaanálisis iniciales, pero en la mayoría de los estudios los ventiladores no podían cortar la inspiración). Por eso, lo ideal es usarla con ventiladores que permitan cortar la inspiración, ya que así el riesgo de atrapamiento aéreo disminuye.

Respecto a la modalidad SIMV, varios estudios muestran que mejora la oxigenación y función pulmonar, entrega de volúmenes corrientes más estables y produce menores

Tabla 40-2. Resumen de los principales resultados de un metaanálisis de 11 estudios que comparan ventilación sincronizada con objetivo de volumen versus ventilación sincronizada limitada por presión

Outcome	N° estudios/n	RR	95% CI
Mortalidad	11-767	0,73	0,51-1,05
HIV 3-4	11-707	0,55	0,39-0,79*
Leucomalacia PV	7-531	0,33	0,15-0,72*
DBP 36 s	9-596	0,61	0,46-0,82*
Neumotórax	8-595	0,46	0,25-0,86*

* = p < 0,05
Adaptado de Peng W y cols., 2014.

variaciones en flujo vascular cerebral. En uno de los estudios controlados más grandes sobre esta modalidad, Bernstein y cols., compararon en forma prospectiva el uso de SIMV versus IMV convencional desde el primer día en 327 RN con falla respiratoria. Entre los resultados destacan que la SIMV fue tan o más eficaz que la IMV convencional y que los niños que la usaron requirieron de una menor presión media de la vía aérea. Si bien no se alcanzó a demostrar una menor duración significativa de VM o menor DBP y/o muerte en el total de la población, al hacer análisis de subgrupo se demostró una significativa disminución de las formas severas de DBP en los prematuros < 1.000 g. Con base en esto, muchos centros han adoptado esta modalidad para aquellos niños que requieren ventilación prolongada, especialmente prematuros. Hasta el momento, no existe evidencia clara que demuestre ventajas de A/C versus SIMV en la fase aguda de una enfermedad respiratoria, ni de cuál es el mejor método de retirada del ventilador.

La modalidad VPS ha sido introducida más recientemente en varios de los ventiladores neonatales. En RN se ha demostrado que reduce el trabajo respiratorio y la asincronía con el respirador. Cuando la VPS se usa como modalidad única es muy similar a la modalidad A/C, aunque el flujo inspiratorio variable de la VPS puede beneficiar a pacientes con enfermedades con resistencia pulmonar aumentada. De hecho existen reportes iniciales de mejorías en mecánica pulmonar y mayor facilidad para el retiro del ventilador en pequeñas series de prematuros ventilados con DBP. Respecto del uso combinando SIMV + VPS, existe evidencia que la adición de PS a SIMV permite disminuir significativamente la frecuencia de las respiraciones mecánicas manteniendo una adecuada ventilación e intercambio gaseoso. Reyes y cols. compararon en un gran estudio randomizado y controlado el uso de SIMV + PS versus SIMV en 107 prematuros < 1.000 g que requirieron ventilarse dentro de su primera semana de vida. En el grupo estudio ellos usaron una PS 30% al 50% de la diferencia entre el PIM-PEEP y disminuyeron en 10 respiraciones por minuto la frecuencia de la SIMV basal. Posteriormente, ambos grupos siguieron un protocolo común de retiro. Los RN tratados con la adición de SIMV + PS alcanzaron precozmente parámetros mínimos de ventilación y fueron extubados antes, pero no hubo diferencias en tasa de DBP y/o muerte. Sin embargo, un subanálisis de los RN de peso entre 700 y 1.000 g mostró una menor dependencia de oxígeno en los tratados con VPS.

En relación con las modalidades controladas con objetivo de volumen, existen estudios recientes y promisorios con su uso en prematuros que requieren VM. Ellos muestran que la adición de VG con un volumen de 4 a 6 mL/ kg a distintas modalidades de ventilación sincronizada disminuye la PIM y presión media de vía aérea utilizadas, mantiene volúmenes corrientes más estables, disminuye citocinas proinflamatorias y permitiría reducir la duración de la VM. Dos metaanálisis recientes de varios estudios, que comparó distintas modalidades de VCV en RN (la mayoría usando VG) versus SIMV limitada por presión, muestran una menor duración de VM, y disminución de la incidencia de neumotórax, HIC y DBP (ver Tabla 40-2).

OTRAS CONSIDERACIONES EN VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL RN

Analgesia, sedación y paralización en VM

En los niños que requieren VM con parámetros altos, se ha planteado el uso de sedantes y en algunos casos paralizantes musculares. Existe evidencia de que el RN siente dolor y sus reacciones a este pueden producir efectos negativos. Esto es importante en los niños con HPP, ya que el dolor y la agitación producen vasoconstricción pulmonar y favorecen el cortocircuito de derecha a izquierda. Por otra parte, la sedación profunda y/o parálisis, al abolir el esfuerzo respiratorio del niño, disminuye su contribución a la ventilación y hace que se requiera usar parámetros más altos. También se ha asociado con hipotensión y mayor incidencia de lesiones en sustancia blanca. No existe clara evidencia sobre el beneficio de la sedación en términos de resultados clínicos y neurológicos a largo plazo en niños prematuros sometidos a VM y los beneficios demostrados en niños de término parecen ser marginales. Es por esto que aún es controversial si todo RN en VM debiera recibir analgesia y sedación, dados los efectos laterales que pueden tener las drogas empleadas y lo difícil que resulta objetivar y monitorizar el dolor en un RN grave

Tabla 40-3. Características de algunos modelos de ventiladores neonatales disponibles

Ventilador	Señal de gatillación	Modos de ventilación	Elementos especiales	Ventajas	Desventajas
AVEA Viasys	Flujo vía aérea proximal (anemómetro de 0.8 mL) o (sensor presión orificio variable 0.6 mL)	SIMV A/C SIMV + PS VCV	Sensibilidad de terminación de inspiración *Software* ajuste servocontrolado de FiO_2	Rápido tiempo respuesta Ti ajustable-variable Mide Vc y mecánica pulmonar Servocontrol FiO_2	Riesgo de autociclado + + Falta incorporar VG No se puede usar VCV en niños pequeños
Babylog VN 500 Draeger	Flujo vía aérea proximal (anemómetro 0.8 mL)	SIMV A/C VPS VAF	Tecnología para compensación de fugas Objetivo de volumen: Ventilación minuto mandatoria, y volumen garantizado	Rápido tiempo respuesta Mide Vc y mecánica pulmonar Garantía de V min y vol garantizado Híbrido c/ VAF	Riesgo de autociclado + Agrega espacio muerto A/C con Ti fijo No combina SIMV + PS
SLE 5000 SLE	Flujo vía aérea proximal (anemómetro 0.8 mL)	SIMV A/C SIMV + PS VPS VAF	Tecnología para compensación de fugas Objetivo de volumen: VTO (VG)	Rápido tiempo respuesta Mide Vc y mecánica pulmonar VTO-VG Híbrido c/ VAF	Riesgo de autociclado + Agrega espacio muerto A/C con Ti fijo
Fabian Acutronic	Flujo vía aérea proximal (anemómetro 0.7 mL)	SIMV A/C SIMV + PS VPS VAF	Tecnología para compensación de fugas Objetivo Volumen: VG Servocontrol FiO_2 (Prico) Capnografía	Rápido tiempo respuesta Mide Vc y mecánica pulmonar VTO: VG Transportable Amigable Híbrido c/ VAF	Riesgo de autociclado + Agrega espacio muerto A/C con Ti fijo
Servo i Maquet	Electrodo Esofágico o Flujo vía aérea proximal (sensor presión orificio variable < 0.5 mL)	SIMV A/C SIMV + PS VPS VCV NAVA	Tecnología para compensación de fugas NAVA Capnografía	Rápido tiempo respuesta Mide Vc y mecánica pulmonar Poco esp muerto NAVA Puede ser usado en RM	Riesgo de autociclado + A/C con Ti fijo
Sechrist Millenium	Flujo vía aérea proximal (sensor presión orificio variable 1.6 mL)	SIMV A/C		Rápido tiempo respuesta Amigable Sencillo < precio	Riesgo de autociclado + + + Agrega espacio muerto + + A/C con Ti fijo No tiene SIMV + PS

(ver Capítulo 62: *Anestesia, analgesia y sedación en el recién nacido* y Capítulo 81: *Guía farmacológica neonatal*). Por otra parte, el RN puede generar bastante asincronía entre su respiración espontánea y la del ventilador, lo cual debiera evitarse si se requiere de parámetros altos. La sedación suele disminuir esa asincronía, aunque probablemente sea más fisiológico emplear una modalidad de ventilación sincronizada.

Para la sedación empleamos con frecuencia el fentanilo en dosis de 1 a 3 µg/kg iv prn c/2 a 4 h, o 1 a 2 µg/kg/h en infusión iv continua. El fentanilo es un opiáceo sintético, que es a la vez analgésico y sedante. Muy ocasionalmente utilizamos agentes paralizantes, especialmente en aquellos niños graves en postoperatorio de cirugía de hernia diafragmática o malformación abdominal, así como en algunos niños inestables con gran asincronía a pesar de la sedación. Usamos vecuronio en dosis de 0,1 mg/kg iv. El empleo de paralizantes en RN de muy bajo peso es controversial, por lo cual rara vez se indica.

Weaning o retiro gradual del ventilador

Recomendaciones generales. El ideal es no hacer varias modificaciones simultáneas y evaluar al paciente clínicamente y con monitorización de saturación de O_2, $TcPCO_2$ y eventualmente con gases en sangre. Es difícil hacer recomendaciones, ya que en cada caso es muy variable, en particular luego de la introducción del surfactante, en que a veces la mejoría es muy rápida. Como estrategias de prevención de injuria pulmonar se debiera priorizar la disminución de la FiO_2 y la PIM, como también evitar la hipocarbia y extubar al RN a CPAP lo antes posible.

En el RN de muy bajo peso (< 1.500 g) empleamos los siguientes criterios para intentar extubación:

- FiO_2 < 0,40.
- PIM ≤ 15; PEEP ≤ 4-5.
- FR ≤ 20 x min.
- Clínicamente estable.

En ellos seguimos el siguiente protocolo:

- Metilxantinas preextubación (aminofilina o cafeína): reduce el riesgo de reintubación y apneas postextubación (comenzar 12 a 24 h antes de extubar).
- CPAP nasal postextubación. Según la revisión Cochrane, el paso a CPAP con pieza nasal reduciría el riesgo de apneas y fracaso de extubación.
- Monitoreo continuo postextubación de $TcPO_2$ o SaO_2, gases arteriales seriados, Rx de tórax, según evolución.

Como alternativa o ante el fracaso del CPAP, una opción es la ventilación nasal no invasiva. Según una revisión Cochrane, esta disminuiría la posibilidad de reintubación y apneas (ver Capítulo 39: *Ventilación no invasiva*).

Los esteroides sistémicos previos a la extubación reducen el riesgo de reintubación, aunque su uso rutinario no es recomendado. Lo usamos en aquellos niños que han tenido intubaciones prolongadas, traumáticas o historia de múltiples intentos fallidos. También ante signos de obstrucción laríngea postextubación. La adrenalina racémica no ayuda a prevenir la reintubación, pero si existe estridor importante postextubación es útil.

SÍNTESIS

En los últimos años, se ha desarrollado una gran variedad de ventiladores mecánicos que pueden sincronizarse con el paciente. Ellos proveen distintas modalidades de ventilación y nuevos monitores en línea que entregan gran cantidad de información, lo que permitiría aumentar la seguridad de la ventilación mecánica (Tabla 40-3). Lo fundamental de estas técnicas es que otorgan gran parte del control de la ventilación al paciente y algunas permiten optimizar el Vc entregado, lo que está conduciendo a replantear varias de las estrategias de VM. La utilidad clínica de estas nuevas modalidades ha sido evaluada en algunos estudios controlados con promisorios resultados tales como que permiten optimizar y disminuir la duración de la VM y parecieran disminuir la DBP y/o muerte. Sin embargo, aún quedan muchas dudas sin resolver y es necesario tener un mayor número de estudios controlados con un gran número de pacientes que permita tener evidencias sólidas para recomendar alguna de las modalidades en particular. Estas modalidades usan equipos y sensores más complejos que requieren estricta monitorización y cuidados, por lo que médicos y enfermeras deben entrenarse en su uso para tener buenos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

Aranda JV, Carlo W, Hummel P *et al.* Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. Clin Ther 2005; 27:877-99.

Bancalari E. Inadvertent positive end expiratory pressure during mechanical ventilation. J Pediatr 1986; 108:567.

Bernstein G, Mannino F, Heldt G *et al.* Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. J Pediatr 1996; 128:453-63.

Berstein G, Cleary J, Heldt G *et al.* Response time and reliability of three neonatal patient-triggered ventilators. Am Rev Respir Dis 1993; 148:358.

Carlo W, Martin RJ, Fanaroff AA. Assisted ventilation and complications of respiratory distress. En: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-perinatal medicine. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2006.

Cleary J, Bernstein G, Mannino F *et al.* Improved oxygenation during synchronized intermittent mandatory ventilation in neonates with respiratory distress syndrome: A randomized, crossover study. J Pediatr 1995; 126:407-11.

Dani C, Bresci C, Lista G, Martano C *et al.* Neonatal respiratory support strategies in the intensive care unit: an Italian survey. Eur J Pediatr 2013; 172:331-36.

Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2:CD000143.

Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD000308.

Donn SM, Nicks JJ, Becker M. Flow-synchronized ventilation of preterm infants with respiratory distress syndrome. J Perinatol 1994; 14:90.

Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis 1988; 137:1159-64.

Fabres J, Carlo WA, Phillips V *et al.* Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. Pediatrics 2007; 119:299-305.

Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates. Clin Perinatol 2010; 37:629-43.

Greenough A, Donn SM. Matching ventilatory support strategies to respiratory pathophysiology. Clin Perinatol 2007; 34:35-53.

Greenough A, Rossor TE, Sundaresan A *et al.* Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD000456.

Herrera CM, Gerhardt T, Claure N *et al.* Effects of volume-guaranteed synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants recovering from respiratory failure. Pediatrics 2002; 110:529-33.

Hummler H, Gerhardt T, González A *et al.* Influence of different methods of synchronized mechanical ventilation on ventilation, gas exchange, patient effort and blood pressure fluctuations in premature neonates. Pediatr Pulmonol 1996; 22:305-13.

Hummler H, Gerhardt T, González A *et al.* Patient- triggered ventilation in neonates: Comparison of a flow-and impedance-triggered system. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1049.

Hummler HD, Engelmann A, Pohlandt F *et al.* Volume controlled intermittent mandatory ventilation in preterm infants with hypoxemic episodes. Intensive Care Med 2006; 32:577-84.

Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Predicting successful extubation of very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 91(3):180-83.

Kennedy KA, Tyson JE. Narcotic analgesia for ventilated newborns: are placebo-controlled trials ethical and necessary? J Pediatr 1999; 134:127.

Keszler M. Mechanical ventilation strategies. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2017. En: http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.06.003.

Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG *et al.* Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD003212.

Lista G, Colnaghi M, Castolidi F *et al.* Impact of targeted volume ventilation on the lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). Pediatr Pulmonol 2004; 37:510-14.

Mariani GL, Carlo WA. Ventilatory management in neonates. Science or art? Clin Perinatol 1998; 25:33.

Osorio W, Claure N, D'Ugard C *et al.* Effects of pressure support during an acute reduction of synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants. J Perinatol 2005; 25:412-16.

Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014; 99: F158-65.

Reyes ZC, Claure N, Tauscher MK *et al.* Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. Pediatrics 2006; 118:1409-17.

Sharma S, Abubakar KM, Keszler M. Tidal volume in infants with congenital diaphragmatic hernia supported with conventional mechanical ventilation. Am J Perinatol 2015; 32:577-82.

Singh J, Sinha SK, Clarke P *et al.* Mechanical ventilation of very low birth weight infants: Is volume or pressure a better target variable? J Pediatr 2006; 149:308-13.

Spence K, Barr P. Nasal versus oral intubation for mechanical ventilation of newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2:CD000948.

Tapia JL, Bancalari A, González A *et al.* Does CPAP during weaning from intermittent mandatory ventilation in very low birth weight infants have risks or benefits? A controlled trial. Pediatr Pulmonol 1995; 19:269.

Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N *et al.* Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD003666.

Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD002061.

VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA

A. González M. • H. Pérez A. • J. Kattan S.

41

Se aplica el término de ventilación de alta frecuencia (VAF) a la ventilación mecánica realizada con frecuencias mayores a las corrientemente usadas en ventilación convencional y con volúmenes corrientes (Vc) pequeños, generalmente menores al espacio muerto anatómico. Su beneficio se basa en la evidencia de que el uso de volúmenes corrientes bajos es una estrategia protectora del daño pulmonar, aun cuando se utilicen concomitantemente presiones de ventilación altas. La VAF captó la atención de fisiólogos y clínicos en la década de los ochenta, ya que con su uso se conseguía una pCO_2 normal usando volúmenes corrientes menores al espacio muerto anatómico y en RN con hipoxemia e hipercarbia se evidenciaba una mejoría en el intercambio gaseoso.

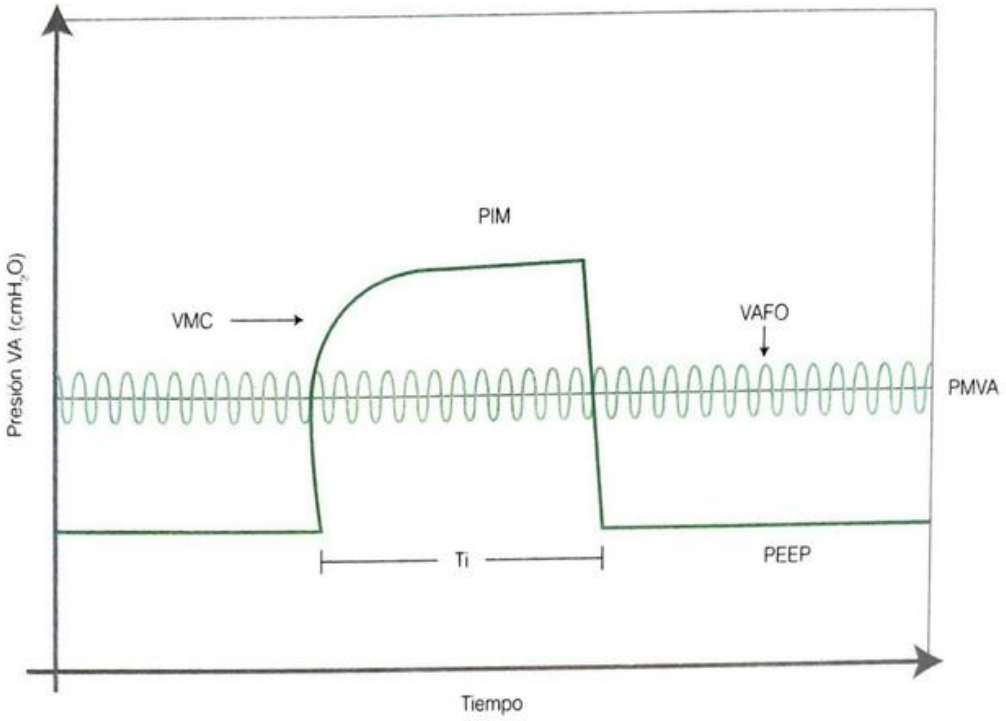
Los ventiladores de alta frecuencia se pueden clasificar de acuerdo al mecanismo para generar la diferencial de presión en:

Ventilación de alta frecuencia jet (VAF-jet). En ella se introduce un jet o chorro de gas a alta velocidad y frecuencia en forma paralela a un flujo de gas basal de un ventilador convencional. Esto se hace a través de un lumen paralelo de menor tamaño en el tubo endotraqueal (tubo especial de 3 lúmenes) o por un adaptador/inyector especial que se conecta a un tubo endotraqueal estándar. Estos pulsos cortos de gas a alta velocidad se introducen a una frecuencia de 240 a 600 resp/minuto (4 a 10 Hz). Este ventilador se conecta en paralelo con un ventilador convencional, que sirve como fuente de flujo de gas basal para proporcionar presión positiva de final de espiración (PEEP). Al estar conectado al ventilador convencional puede también proporcionar ventilaciones tradicionales intercaladas en forma intermitente que actúan como "suspiros". La presión diferencial está determinada por la diferencia entre la PIM del jet y el PEEP del ventilador convencional. El volumen corriente generado por este ventilador puede ser mayor o menor que el espacio muerto. Una de las características diferentes de este ventilador es que la espiración es pasiva, por lo que se usan tiempos inspiratorios muy cortos con una relación inspiración: espiración (I:E) de 1:6 para disminuir el riesgo de atrapamiento aéreo. Existe un modelo disponible comercialmente el ventilador jet Life Pulse® de Bunnel, EE.UU., con el que existen más de 20 años de experiencia y está aprobado por la FDA para su uso en RN.

Ventilación de alta frecuencia por interrupción de flujo (VAF-IF). En ella se genera el cambio de presión a través de la interrupción intermitente de un flujo de gas por un solenoide, generando una presión diferencial a alta frecuencia que se trasmite a la vía aérea. Proporciona volúmenes corrientes menores que el espacio muerto y se utiliza frecuentemente en combinación con ciclos dados por un ventilador convencional. La espiración es pasiva, por lo que se recomienda usar con una relación I:E de 1:5 para minimizar el riesgo de atrapamiento aéreo. Algunos modelos incorporaron un sistema venturi junto a la válvula espiratoria para favorecer la ventilación. Con la VAF-IF se ha reportado el manejo exitoso de RN prematuros con enfisema intersticial, sin embargo, se describen limitaciones para generar una presión diferencial alta en niños mayores de 2 kilos con falla respiratoria refractaria. Los modelos que la entregaban: el *Infant Star* (InfraSonics, EE.UU) y el *Babylog* 8000 plus (Draeger, Alemania), actualmente están discontinuados.

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO). Esta es la modalidad más desarrollada y estudiada, en ella se utiliza un diafragma o membrana que oscila movido electromagnéticamente o por un sistema de pistón, generando cambios de presión y volumen en el circuito que se trasmiten hacia el paciente permitiendo la ventilación e intercambio de gases. A diferencia de la ventilación convencional, la diferencia entre la presión inspiratoria y espiratoria (presión diferencial o amplitud) es mucho menor, lo que permite entregar Vc mucho menores (1 a 3 mL/kg) pero usando frecuencias muy altas: 300 a 900 respiraciones por minuto (6 a 15 Hz) (ver Figura 41-1). Otra característica muy importante es que la espiración es activa lo que facilita la ventilación y disminuye el riesgo de atrapamiento aéreo. Por lo mismo se usa menos tiempo en espiración y la relación I:E es menor, habitualmente se usa 1:1 o 1:2, ya que algunos modelos permiten ajustarlo como un porcentaje del tiempo total: el 33% equivale a una relación 1:2. Otra de las ventajas es que

Figura 41-1. Presión de vía aérea en VAFO versus ventilación convencional. Registro de la presión de vía aérea durante ventilación convencional (VMC) y VAFO. Nótese que los cambios de presión en VAFO son menores.



la amplitud o presión diferencial, así como la frecuencia y presión media se ajustan en forma directa e independiente facilitando su manejo.

Existen varios modelos disponibles para administrar VAFO, uno de los más conocidos y utilizados es el Sensor Medics 3100-A, Carefusion, EE.UU. Este modelo que tiene más de 25 años se usa solo para VAFO y usa un circuito especial semirrígido que atenúa los cambios de presión hacia el paciente. Este es un ventilador grande, muy potente y efectivo en generar presiones con el cual se han reportado resultados exitosos en ventilar una gran gama de pacientes con diversas patologías graves, refractarias a la ventilación convencional, incluyendo niños mayores y adultos. Una de las limitaciones de este ventilador es que como solo entrega VAF no tiene la posibilidad de efectuar suspiros. Por ello cuando se está retirando o disminuyendo parámetros, debe evitarse disminuir muy rápido la presión media de la vía aérea (PMVA), ya que pueden producirse atelectasias. Existen varios nuevos modelos más compactos que no requieren este gran circuito semirrígido, que incluso pueden usar el mismo circuito que la ventilación convencional. Muchos de ellos son híbridos, que tienen la capacidad que también pueden usarse como ventiladores convencionales o combinar ambas modalidades, lo que permite entregar suspiros al ir disminuyendo la VAFO. Esto tiene la ventaja también de que no se requiere cambiar el ventilador o circuito, simplificando el proceso y abaratando costos. Los nuevos modelos son también de menor tamaño y los mecanismos para generar la oscilación tienen ciertas variaciones e incluso son mixtos (por ejemplo, el SLE5000 genera la oscilación por interposición cíclica de jet de flujos de gas en direcciones opuestas). Por lo mismo no todos tienen el mismo comportamiento y potencia, que varían de acuerdo a la frecuencia y relación I:E utilizadas, por lo que requieren ciertos ajustes. Es importante conocer las características de cada modelo, cómo se ajustan y sus diferencias para su adecuado uso clínico. No existen grandes estudios controlados que comparen estos modelos entre sí. Existen comparaciones *in vitro* en modelos artificiales y animales, en ellas se muestra que los modelos tipo interruptores de flujo modificados Babylog8000 y su sucesor el VN500 de Draeger, no tienen un comportamiento lineal entre la amplitud o ΔP programada y la entregada o medida, en especial no son capaces de entregar amplitudes > 50 con frecuencias > 10 Hz. También reportan que algunos modelos como el Babylog 8000 entrega Vc menores, y otros modelos como el VN 500 y el Leoni Plus tienen dificultades para entregar Vc > 3 mL cuando usan FR ≥ 15 Hz. Por otra parte, se describe que los modelos Sensormedics y el SLE 5000 pueden entregar Vc > 20 mL cuando se usan frecuencias más bajas de 5 Hz y relación I:E 1:1. Con algunos de ellos se han reportado dificultades para alcanzar presiones y amplitudes mayores efectivas en algunos RN grandes o muy enfermos, aunque muchas veces es por no conocer bien el modelo y la forma de ajustarlo. La Tabla 41-1 resume las principales características de los modelos disponibles para VAFO en nuestra región.

FISIOLOGÍA

Intercambio gaseoso durante la VAF. En estos modos de ventilación el volumen corriente (Vc) entregado es cercano

Tabla 41-1. Características operacionales, principios de trabajo de ocho ventiladores de alta frecuencia

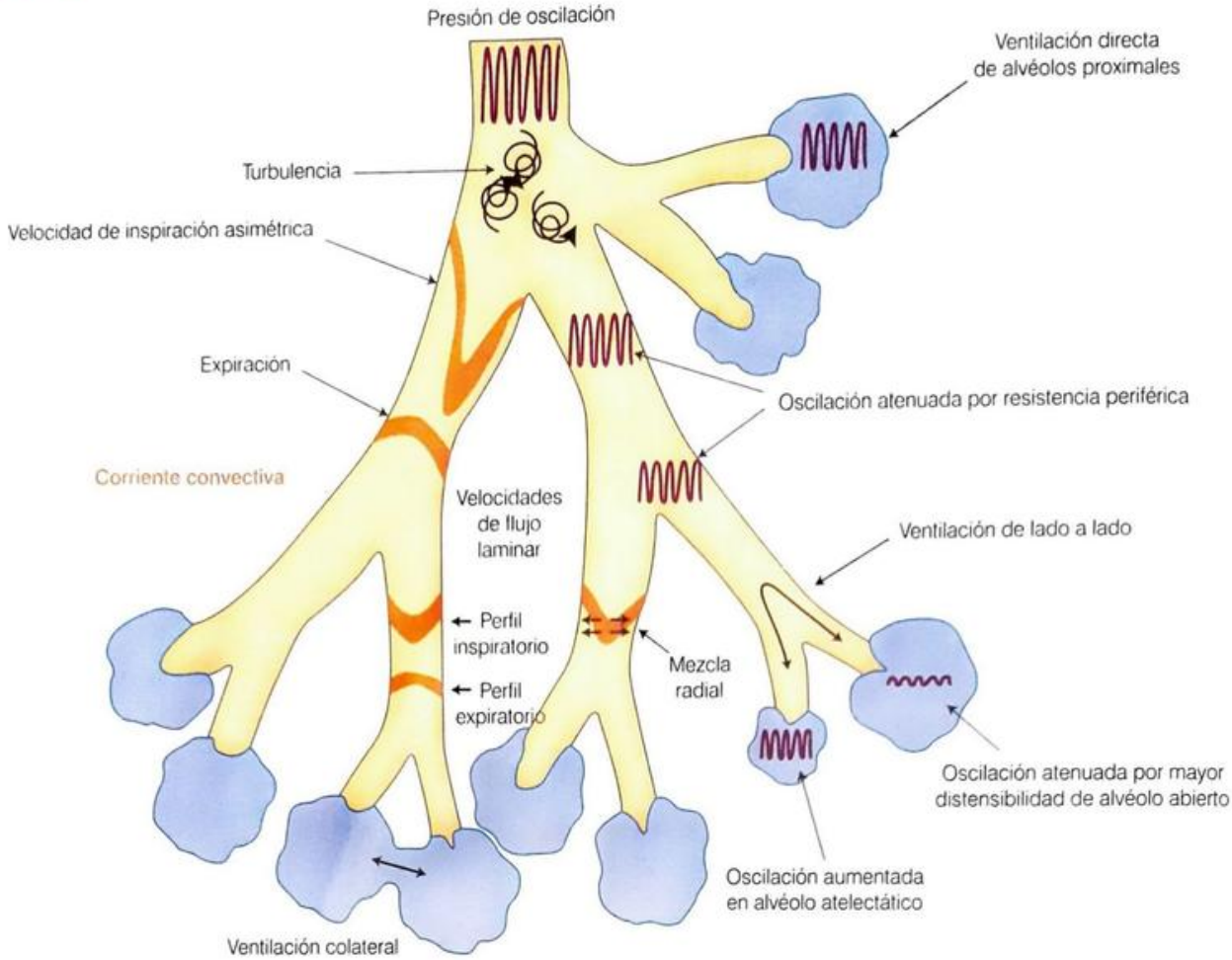
Tipo ventilador/ fabricante	Principio operacional	Relación I:E	Presión máx. (cmH_2O)	V mec conv	Comentarios
Sensormedics 3100A Carefusion, EE.UU.	Oscilador: generador de flujo electromagnético	Ajustable 1:1 → 1:2	32	No, solo VAFO	Circuito especial rígido. No entrega suspiros, alto consumo NOi
SLE 5000 SLE ltda., UK	Oscilador: generador de flujo por interposición cíclica de jet flujo bidireccional (hacia adelante y atrás)	Ajustable 1:1 → 1:3	36	Sí puede combinarlas	Mismo circuito para VMC, bajo consumo NOi
Fabian HFO Acutronic, Suiza	Oscilador: generador de flujo tipo bovina	Ajustable 1:1 → 1:3	32	Sí, puede combinarlas	Puede usar mismo circuito con adición de una pequeña pieza. Bajo consumo NOi
Leonie Plus Heinen+Lowenstein, Alemania	Oscilador por diafragmas integradas	1:2	29	Sí, puede combinarlas	Limita Vc a FR 15Hz. Mismo circuito especial para VMC
Sophie Stefan; Alemania	Oscilador de válvula con espiración activa	1:2	30	Sí, puede combinarlas	Puede usar mismo circuito con adición pieza para VAF. Limitación ΔP a FR 15 Hz
VN 500 Draeger, Alemania	Oscilador: válvula espiratoria con espiración asistida por venturi	Ajustable 1:1 → 1:3	33	Sí, puede combinarlas	Limitación Vc y ΔP a FR 15 Hz. Alto consumo NOi. Uso en niños < 10 kg
Babylog 8000 Draeger, Alemania	Interruptor de flujo con válvula espiratoria con espiración asistida por venturi	1:2	16	Sí, puede combinarlas	Vc más bajos ΔP entreg < progr. Uso en prematuros < 2 kg
Life Pulse HF jet Bunnell, EE.UU.	Ventilador jet: introduce un jet de flujo a alta velocidad y frecuencia en tubo endotraqueal	Ajustable por tiempo. Ins y FR recomienda 1:6	> 30	No, pero requiere uso conjunto de VMC	Requiere Tubo 3 lúmenes o adaptador especial. Requiere circuito jet adicional

o incluso menor que el espacio muerto anatómico, por lo que para poder entregar una adecuada ventilación tienen que usarse frecuencias mucho mayores a lo habitual. Se han realizado varios estudios e investigaciones tratando de dilucidar los distintos mecanismos que permiten entregar un adecuada ventilación, al respecto se han descrito varios potenciales mecanismos que facilitarían el intercambio gaseoso durante la VAF que se describen a continuación (ver Figura 41-2):

- Turbulencia en las vías aéreas grandes, lo que lleva a una mejor mezcla de los gases.
- Ventilación directa o apertura de alvéolos previamente cerrados.
- Efecto *pendelluft* (péndulo de aire) o mezcla interregional de gases entre alvéolos, debido a las diferentes constantes de tiempo se generan diferencias de presiones dentro del pulmón que mueven aire entre unidades alveolares vecinas.
- El mayor flujo y frecuencia usados hace que se presenten perfiles de velocidad asimétricos en la vía aérea, favoreciendo el intercambio gaseoso: en la parte central o medial de la vía aérea el aire se desplaza más rápido, provocando una la corriente de aire fresco que va hacia los alvéolos y por la parte más externa o pegada a la pared de la vía aérea la velocidad del aire es más lenta o en forma reversa, moviendo aire hacia fuera de los alvéolos.
- Flujo laminar con transporte lateral por difusión (dispersión de Taylor).
- Ventilación colateral a través de conexiones directas (no vía aérea) entre alvéolos vecinos.

Oxigenación. La oxigenación durante la VAF al igual que en la ventilación convencional, depende de la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) y de la presión media de la vía

Figura 41-2. Mecanismos de intercambio gaseoso en VAF. Adaptado de: Muhlethaler V, 2010.



aérea (PMVA). La PMVA óptima es aquella a la que se logra un volumen pulmonar adecuado, es decir, se mantienen todas las unidades pulmonares abiertas y de esta manera se minimiza el cortocircuito intrapulmonar. La diferencia fundamental entre la VAF y la ventilación convencional es que en esta última se producen mayores variaciones en la presión y volumen alveolar durante el ciclo respiratorio. En la VAF si bien se usa una PMVA algo más alta, la presión y el volumen alveolar presentan solo pequeñas oscilaciones (Figura 41-1). Esta menor fluctuación en el volumen alveolar y de vía aérea pequeña durante el ciclo respiratorio explicaría el menor daño pulmonar observado en modelos animales al comparar la VAF con la ventilación convencional.

La forma de ajustar la PMVA depende del tipo de ventilador. En la mayoría de los osciladores se ajusta con un control directo. En algunos ventiladores híbridos con interruptor de flujo más antiguos se modifica al cambiar la presión de fin de espiración (PEEP). En el ventilador jet no existe un control directo, similar a la ventilación convencional, la PMVA se modifica por los ajustes de las distintas presiones: presión inspiratoria máxima (PIM), PEEP y la relación inspiración-espiración.

Ventilación. En la ventilación convencional la eliminación de CO_2 (VCO_2) depende directamente del volumen minuto, es decir, del producto de la frecuencia respiratoria (f) y el volumen corriente (Vc). Durante la VAF la VCO_2 depende de la f y del Vc elevado al cuadrado ($f \times Vc^2$), por lo que los cambios en el Vc tienen un mayor efecto sobre VCO_2 que los cambios en la f. Los cambios del Vc dependen principalmente de la amplitud o ΔP, a mayor amplitud mayor Vc. Por otra parte, el Vc es dependiente de la f, de modo que cuando esta aumenta, el Vc disminuye (al contrario de la ventilación convencional en que el aumento de la frecuencia aumenta la ventilación minuto). El Vc también es afectado por el diámetro del tubo endotraqueal (a mayor diámetro mayor Vc) y por la distensibilidad pulmonar (a menor distensibilidad menor Vc).

Clínicamente, la manera más fácil de determinar si el Vc es apropiado es la observación de la vibración de la caja torácica. En la mayoría de los niños se considera apropiado que vibre el tórax y la parte alta del abdomen. Los ajustes posteriores se realizan modificando la amplitud (diferencia entre la presión máxima y mínima de cada ciclo respiratorio) de acuerdo a la $PaCO_2$. En la mayoría de los equipos la amplitud es modificada directamente por el operador y se expresa en

Tabla 41-2. Resumen de los principales resultados de metaanálisis de 19 estudios controlados que comparan uso electivo de VAFO versus ventilación convencional en prematuros con SDR

Outcome	N° de estudios	N° pacientes	RR	IC 95%
Muerte	10	2.148	1,09	0,88 – 1,34
DBP 36 sem	17	2.786	0,86	0,78 – 0,96
Muerte o DBP	17	3.329	0,9	0,84 – 0,97
Escape aéreo	13	2.854	1,19	1,05 – 1,34
HIC G3-4	18	4.069	1,1	0,95 – 1,27
ROP ≥ 2	12	2.781	0,81	0,7 – 0,93

Adaptado de: Cools F y cols. Neonatal Cochrane Library 2015.

un valor absoluto (cmH_2O) y en algunos modelos se expresa como un porcentaje de la presión media.

USO CLÍNICO

La VAF, al usar Vc pequeños, evitaría las grandes fluctuaciones en el volumen pulmonar asociadas con la ventilación mecánica convencional (VMC) y de esta manera produciría menor daño pulmonar. Sin embargo, pese a las evidencias de menor daño pulmonar observadas en modelos animales y positivos efectos en algunos estudios clínicos, en otros estudios los efectos no han sido claros y se reportan también ciertos efectos adversos. Por otra parte, existen varios y distintos tipos de ventiladores de alta frecuencia disponibles para uso clínico, que se pueden usar con distintas estrategias, si bien hay múltiples estudios son pocos los realizados con gran número de pacientes y calidad. Pocos estudios comparan los ventiladores entre sí e, incluso, algunos de los modelos no han sido apropiadamente comparados con la VMC, por lo que no existen evidencias muy sólidas que justifiquen la preferencia por alguno específico. Por todo ello las indicaciones de VAF en RN no son claras.

A continuación resumimos los estudios de los principales escenarios clínicos:

Uso de VAF de inicio en prematuros con SDR

En RN prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, varios estudios evalúan el uso de VAF comparado con VMC y sus resultados están resumidos en cuatro metaanálisis de Cochrane que analizan la mejor evidencia:

VAF-jet *versus* VM convencional. Si bien existen varios estudios que evalúan el uso VAF-jet en prematuros con SDR, existen 3 estudios randomizados y controlados que evalúan su uso relativamente precoz comparado con VMC. Uno de ellos en la era previa a la disponibilidad de surfactante y 2 en la era postsurfactante. El metaanálisis de estos 3 estudios que en conjunto enrolaron 245 pacientes muestra que con el uso de VAF-jet hubo una reducción en displasia broncopulmonar DBP a las 36 semanas: RR 0.58, IC 95% (0,34; 0,98), no hubo diferencias en mortalidad: RR 0,86; IC 95% (0,49; 1,50); pero preocupa que hubo una tendencia no significativa a mayor incidencia de hemorragia intracraneana severa (G3 y 4) RR: 1,37; IC 95% (0,79; 2,37). En particular, en uno de los estudios Wiswell y cols., describen un significativo aumento de leucomalacia periventricular: RR 5,0; IC95% (1,2; 21). Un subanálisis muestra que el aumento de estas lesiones neurológicas se observó mayormente cuando se usó una estrategia de ventilar con menor volumen, en cambio, al usar una estrategia de reclutamiento o usar mayor volumen pulmonar las lesiones no aumentaban, sin embargo, esto reduce el número de pacientes estudiados y la potencia de la evidencia. En resumen, si bien se demuestra una menor incidencia de DBP existe preocupación por los posibles efectos neurológicos adversos, por lo que la evidencia no es suficientemente clara para recomendar su uso rutinario en prematuros con SDR.

VAFO *versus* VMC de inicio en prematuros con SDR. Para esta estrategia existen múltiples estudios con variadas estrategias, Cools y cols. agruparon 19 de los mejores de estos estudios que eran controlados y randomizados con más de 4.000 niños enrolados en un reciente metaanálisis Cochrane. Como se observa en la Tabla 41-2 existe evidencia que el uso electivo de VAFO resulta en una discreta, pero significativa reducción de la tasa de DBP a 36 semanas al comparar con ventilación convencional: RR 0,86; IC 95% (0,78-0,96), aunque la evidencia es algo débil, ya que el efecto no fue consistente en los distintos estudios. Si bien no hubo diferencia en mortalidad, hay una leve reducción del *outcome* combinado DBP a 36 sem y/o muerte. Sin embargo, este beneficio es contrarrestado por un discreto, pero significativo aumento de los escapes aéreos. Si bien no hay diferencias significativas en HIC totales o severas, en uno de los estudios, en particular el estudio multicéntrico HIFI trial (que se realizó en la era presurfactante con un oscilador con una relación I:E fija 1:1), se observó un significativo aumento de la HIC severa G3-4: RR 1,73, CI 95% (1,04-2,87). En el metaanálisis también se observa una significativa disminución de la retinopatía. En subanálisis de los estudios que evalúan el efecto en la reducción en DBP de

acuerdo al tipo de ventilador muestra que esta disminución se observa en los estudios con oscilador: RR 0,77 (0,67-0,9), pero no en los interruptores de flujo: RR 0,96 (0,7-1,32). La mayoría de los estudios que reportan seguimiento neurológico a largo plazo no demuestran diferencias importantes con el uso del oscilador.

En resumen, existe una discreta disminución de la tasa de DBP a 36 semanas, lo que es contrarrestado con algunos efectos adversos y no se observan efectos benéficos en el pronóstico a largo plazo.

VAF de rescate en prematuros con SDR. A pesar de que en muchos centros la VAF se usa como rescate en prematuros con SDR grave, le evidencia no es tan clara al respecto. Existen 2 estudios controlados que evalúan esta estrategia en la era presurfactante: Keszler y cols. evaluaron el uso de VAF-jet versus VMC en 166 prematuros con falla respiratoria grave. Ellos no encontraron diferencias en mortalidad RR 1,07 (0,67-1,72) ni DBP a 28 días, tampoco reportan diferencias en HIC ni incidencia de escapes aéreos. Similarmente, el grupo estudio HiFO evaluó en un estudio multicéntrico y controlado el uso de VAFO versus VMC como rescate en 176 prematuros con SDR grave o enfisema intersticial. En este estudio si bien encontraron que el uso de VAFO se asoció con una menor incidencia de nuevos escapes aéreos [RR 0,73 (IC 95%: 0,55-0,96)], no hubo diferencias en mortalidad, pero hubo una significativamente mayor incidencia de HIC [RR 1,77 (IC 95% 1,06; 2,96)]. Dos metaanálisis recientes Cochrane que intentan evaluar el uso de VAF como rescate en prematuros no encontraron estudios nuevos a los 2 ya mencionados y concluyen que la evidencia es insuficiente como para recomendar el uso de VAF en estas situaciones. No existen estudios que comparen en forma controlada VAFO versus VAF-jet.

Por el momento, no habría entonces un beneficio claro del uso de VAF en prematuros, ya sea su uso electivo o de rescate en el manejo del niño con síndrome de dificultad respiratoria. Además, en la decisión de uso de VAF deben considerarse también aspectos logísticos, como la disponibilidad de estos ventiladores, más costosos que los convencionales y la experiencia del personal.

Uso de VAF como rescate en RN cercanos al término con insuficiencia respiratoria

Este es uno de los usos más frecuentes en las UCI neonatales, en especial luego de varios reportes de rescate exitoso de niños con falla respiratoria grave previo a entrar en ECMO. Sin embargo, la evidencia no es clara al respecto, ya que existen pocos estudios randomizados que lo evalúen. Existen dos estudios randomizados en que comparan VAFO versus VMC en RN cercanos al término con insuficiencia respiratoria. El estudio de Rojas y cols. evaluaron el uso electivo 118 RN, mientras que en el estudio de Clark evaluó el rescate con VAFO en RN graves candidatos a circulación extracorpórea (ECMO). Ninguno de los estudios mostró ventajas claras del VAFO en reducir la mortalidad o necesidad de ECMO. Tampoco se demuestran diferencias en tasa de eventos adversos como escapes aéreos, hemorragia intracraneana, ni daño pulmonar crónico. Sin embargo, los estudios son diversos, mezclan niños con distintas patologías, muchas veces se combinan con otras terapias como surfactante, drogas, etc., que hacen difícil el análisis. Es interesante sí que en las series de casos publicadas muestran que los pacientes con neumonía o con síndrome de dificultad respiratoria responden mejor a la VAFO (aprox. el 80%) que aquellos con síndrome aspirativo meconial (aprox. el 50%) o hernia diafragmática (HDC) (aprox. el 20%). En otro interesante estudio multicéntrico Kinsella y cols. compara VAFO versus VM convencional + óxido nítrico (NOi) en el tratamiento de RN con falla respiratoria hipóxica grave, este estudio consideraba *crossover* de las terapias y luego uso combinado de VAFO + NOi si persistían hipóxicos. Ellos demostraron que la tasa de respuesta al uso combinado de VAFO + NOi fue significativamente mejor que ambas terapias por separado, especialmente en aquellos RN con patologías con compromiso difuso del parénquima pulmonar como SDR, bronconeumonía y síndrome aspirativo meconial.

VAFO en hernia diafragmática congénita (HDC). La introducción de VAF, la cirugía diferida en HDC y los avances en el manejo de la hipertensión pulmonar persistente (HPP), se han relacionado con una mejor sobrevida para esta patología en las últimas dos décadas. Varias series han reportado el uso exitoso de VAFO en pacientes graves con HDC, tanto en retención de CO_2 severas, como en HPP refractaria asociada. Esto dejó abierta por varios años la discusión de si la VAFO pudiera ser o no el modo de elección para iniciar la VM en todo RN con HDC. Sin embargo, en un estudio controlado randomizado reciente, Snoek y cols. demostraron que el uso de VMC como modo inicial de ventilación en RN con HDC es superior al uso primario de VAF, demostrando con la VMC una menor necesidad de ECMO, menos días de ventilación mecánica y drogas vasoactivas, y una tendencia importante, pero no significativa, en disminución de la mortalidad. Es importante tener en cuenta que en este estudio la VAF era también se utilizaba en la rama de VMC primaria cuando los RN presentaban criterios de falla, obteniendo así buenos resultados si se usaban estos dos modos ventilatorios en secuencia VMC y luego VAF.

VAF en RN con síndrome de escape aéreo, enfisema intersticial y fístula broncopleural. Dado que la VAF provee de un adecuado intercambio gaseoso usando volúmenes corrientes y cambios de presión muy bajos, se ha considerado con un potencial efecto para tratar y/o disminuir el riesgo de escapes aéreos en RN. Existen varios reportes de manejo exitoso de RN con escapes aéreos graves con uso de VAF tanto de tipo jet como VAFO. Kesler y cols., evaluó en un único estudio controlado rescate con VAF-jet versus VMC en 144 prematuros con enfisema intersticial. Ellos reportaron que con la VAF-jet se consiguió una mejoría en la ventilación con presiones más bajas y una mejoría radiológica más rápida. Sin embargo, no

hubo diferencia en aparición de nuevos escapes aéreos ni en mortalidad o DBP. Por otra parte, el uso electivo de tanto la VAF-jet como VAFO en prematuros con SDR evaluado en los metaanálisis de los estudios controlados al respecto no han demostrado disminución significativa de la incidencia de escapes aéreos. En resumen, si bien la VAF puede ser útil en el manejo de RN con escapes aéreos/enfisema intersticial establecidos, no existe evidencia clara que el uso electivo de VAFO o VAF-jet ayude a reducir el riesgo de escapes aéreos.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Debido a que son muchas las interrogantes no resueltas respecto del uso clínico de la VAF, las recomendaciones que a continuación entregamos tratan de reflejar la experiencia publicada de diversos autores, la de los centros de formación de los autores de este capítulo y la de nuestros propios centros. En la Tabla 41-1 se mencionan los tipos de VAF más usados y en la Tabla 41-3 los cambios que el clínico puede realizar para corregir alteraciones en la oxigenación y ventilación. Se recomienda leer las especificaciones de los fabricantes de cada modelo para complementar las recomendaciones sugeridas.

Indicaciones. La VAF se recomienda en RN con síndrome de escape aéreo grave, enfisema intersticial, fístula broncopleural y hemorragia pulmonar masiva. En RN prematuros con síndrome de dificultad respiratoria no está claro si debe usarse como el modo de ventilación inicial o como rescate cuando con VMC no se logra una ventilación u oxigenación suficientes o cuando estas se logran a muy altas presiones. Nuestra recomendación en este grupo de pacientes es usarla como terapia de rescate, porque los beneficios del uso precoz no son concluyentes y en parte por razones logísticas, como es el limitado número de ventiladores debido a su alto costo.

En RNT o pretérminos tardíos, en general recomendamos su uso como una medida de rescate en niños con enfermedad parenquimatosa pulmonar (SDR, BNM o SAM), cuando los índices de gravedad de la insuficiencia respiratoria, como el índice de oxigenación es > 20 a 25.

Inicio de la VAF. En general, se recomienda iniciar la VAF a una PMVA 2 a 4 cm de agua mayor que la usada en la VMC. Sin embargo, en casos de enfisema intersticial o fístula broncopleural recomendamos partir con PMVA igual o 2 cmH_2O menor que la previamente usada. Ajustes posteriores de la PMVA se realizan de acuerdo a los índices de oxigenación (PaO_2 y saturación arterial de oxígeno) y la imagen radiológica. En las primeras 24 a 48 h de VAF recomendamos control radiológico frecuente (cada 12 h) para evaluar el volumen pulmonar. Se considera volumen pulmonar adecuado la observación de 8 espacios intercostales en la radiografía anteroposterior de tórax. Al iniciar la VAF, cuando no hay evidencia de síndrome de escape aéreo, puede ser necesario reclutar un volumen pulmonar adecuado; esto se logra mediante la ventilación con bolsa de anestesia a una presión mayor a la usada en la ventilación mecánica previa o mediante maniobras de inflación sostenida que consisten en ventilar a alta frecuencia a presiones 5 cm de agua mayores a las planeadas por períodos cortos de 10 a 15 segundos hasta lograr SaO_2 mayores del 90% al 95%. Una alternativa a estas maniobras es iniciar la VAF, como se dijo anteriormente, con presión media de la vía aérea 2 a 4 cm de agua por encima de la utilizada en la ventilación convencional, de esta forma se recluta volumen pulmonar algo más lentamente.

Al iniciar la VAF recomendamos comenzar con una frecuencia de 10 a 12 Hz (600 a 720 ciclos por minuto) en el RN de término y de 12 a 15 Hz en el prematuro cuando se use un oscilador o un interruptor de flujo (Sensor Medics 3100A, Infant Star, Babylog 8000, SLE5000, Fabian HFO, Leoni plus, Sophie, VN500) y de 6 Hz (360 ciclos por minuto) cuando se use un ventilador jet (Bunnel Life Pulse). La amplitud de inicio es la necesaria para lograr visualizar vibración del tórax y parte alta del abdomen. Posteriormente, de acuerdo a la $PaCO_2$ la amplitud se aumenta o disminuye hasta lograr la PCO_2 deseada. Siempre se debe tener presente que el volumen corriente entregado es afectado por otros factores distintos a la amplitud, como el tamaño del tubo (a menor diámetro, menor Vc) o la presencia de secreciones en la vía aérea (disminuyen el Vc). Como se mencionó, lo determinante en la

Tabla 41-3. Sugerencias para el manejo de la ventilación de alta frecuencia

Ventilador	Hipoxemia	Hipercapnia
Sensormedic 3100A	↑ FIO_2 ↑ PMVA	↑ amplitud ↓ frecuencia
SLE5000	↑ FIO_2 ↑ PMVA	↑ amplitud ↓ frecuencia
Fabian HFO	↑ FIO_2 ↑ PMVA	↑ amplitud ↓ frecuencia
Leoni Plus	↑ FIO_2 ↑ PMVA	↑ amplitud ↓ frecuencia
Sophie	↑ FIO_2 ↑ PMVA	↑ amplitud (%) ↓ frecuencia
VN 500	↑ FIO_2 ↑ PMVA	↑ amplitud ↓ frecuencia
Babylog 8000	↑ FIO_2 ↑ PEEP	↑ amplitud (%) ↓ frecuencia
Bunnel LifePulse Jet	↑ FIO_2 ↑ PEEP↑ PIM	↑ Pim-PEEP

eliminación de CO_2 es Vc y este depende de la amplitud, por lo que en general los ajustes de ventilación se realizan adaptando la amplitud y manteniendo la frecuencia sin cambios. Sin embargo, debemos recordar que el Vc es inversamente proporcional a la f, por lo que en ocasiones en que los cambios de amplitud no son suficientes para lograr la ventilación adecuada, debemos recurrir a cambios en f, reduciendo f para disminuir la $PaCO_2$ y lo inverso para aumentarla. En algunos modelos de ventiladores de alta frecuencia (Babylog 8000, Infant Star y Bunnel Life Pulse, VN500, SLE5000, Sophie, Fabian) pueden intercalarse ciclos de ventilación convencional a una frecuencia de 5 a 10 por minuto con los de alta frecuencia, de esta forma se prevendría la formación de atelectasias cuando se va disminuyendo la PMVA; sin embargo, el beneficio de esta recomendación no ha sido adecuadamente evaluado.

Durante la VAF, al igual que durante la ventilación mecánica convencional, hay que mantener una estrecha vigilancia sobre el estado hemodinámico del paciente, ya que el exceso de presión en la vía aérea puede disminuir el retorno venoso con el consiguiente deterioro del débito cardíaco y, por lo tanto, del transporte de oxígeno a los tejidos. Además, si se produce sobredistensión pulmonar la resistencia pulmonar vascular pulmonar aumentará con el consiguiente incremento en la presión de arteria pulmonar.

Retiro. Los pacientes ventilados en alta frecuencia pueden extubarse directamente de ella o pasar a ventilación convencional antes de extubar. No hay evidencia publicada que apoye una u otra alternativa. Nuestra sugerencia es ir reduciendo inicialmente la FiO_2 hasta 0,50 a 0,6 y entonces disminuir la PMVA 1 a 2 cm de agua cada 8 a 12 h hasta alcanzar una presión de 10 a 12 cm de agua y, si esto es bien tolerado, pasar al paciente a ventilación convencional para continuar con el *weaning*. Debemos recordar que al ir reduciendo la PMVA se puede llegar a un nivel crítico de PMVA bajo el cual se pierde volumen pulmonar, lo que se traduce en un deterioro brusco de la oxigenación. En este caso se debe reclutar nuevamente el volumen pulmonar perdido para lo cual es necesario realizar maniobras de reclutamiento previamente descritas.

Un aspecto a tener presente en el cuidado de enfermería de los pacientes en VAF es que cada vez que se desconecta al RN del ventilador, por ejemplo, para aspiración de secreciones, puede ocurrir pérdida importante de volumen pulmonar con el consiguiente deterioro en la oxigenación, por ello algunos recomiendan que previo a la reconexión se aplique presión positiva con bolsa anestésica o se realicen maniobras de reclutamiento una vez reconectado. También es fundamental mantener una adecuada temperatura y humidificación del circuito, que son claves para el manejo de las secreciones.

Dentro de los errores comunes en nuevos usuarios de VAF se describe: reclutamiento pulmonar inicial inadecuado, disminución prematura de PMVA antes de la recuperación de la estabilidad alveolar intrínseca, el no disminuir la PMVA cuando se produce una mejoría marcada en la oxigenación y el daño de la vía aérea por incorrecta humidificación

EFECTOS ADVERSOS

Pese a los potenciales beneficios protectores del pulmón al utilizar VAF, su incorrecto o prolongado uso puede conducir a complicaciones graves pulmonares, cardiovasculares y neurológicas. Como complicación pulmonar se ha descrito hiperinsuflación pulmonar, neumotórax, atelectasias y daño traqueobronquial por problemas de humidificación y uso de altas presiones, incluso necrosis traqueal causada por ventilación tipo jet. Dentro de las complicaciones cardiovasculares se han demostrado la disminución del retorno venoso, compromiso de la función cardíaca e hipotensión y secundario a hiperinsuflación pulmonar. También se han descrito complicaciones neurológicas, especialmente en prematuros, como hemorragia intracraneana y leucomalacia periventricular.

AVANCES EN MONITOREO Y USOS DE VAF

En los últimos años se ha desarrollado investigación clínica con el objetivo de lograr un mejor monitoreo durante la VAF. Entre estos estudios destacan: el uso de capnografía distal en VAF, el monitoreo continuo de movimientos de pared torácica, la imagen funcional pulmonar en alta frecuencia, el monitoreo continuo no invasivo de reclutamiento pulmonar por impedancia eléctrica y los indicadores de volumen pulmonar óptimo. Esperamos que estos métodos se perfeccionen de modo sean una clara ayuda para optimizar el manejo ventilatorio de estos niños.

Recientemente, han aparecido también reportes clínicos de nuevos usos de VAF, especialmente en su modalidad jet para traslado neonatal en HPP y HDC, y como método ventilatorio para cirugía toracoscópica en HDC, con el objetivo de mantener una PCO_2 normal durante el procedimiento.

También existen reportes con el uso no invasivo de VAFO usando una pieza nasal similar al CPAP. En modelos animales de daño pulmonar crónico han mostrado que la VAF nasal puede reducirlo. Estudios clínicos pilotos han comparado la VAF nasal con CPAP nasal, mostrando la VAF nasal mejor capacidad para barrer de CO_2. Sin embargo, estos estudios son pequeños y se necesitan mayores estudios que evalúen su eficacia y seguridad para poder recomendar estas modalidades de uso.

BIBLIOGRAFÍA

Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 1998, Issue 2. Art. N° CD000328.

Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. Cochrane Database Syst Rev 2001, Issue 1. Art. N° CD002974.

Clark RH, Gerstmann DL, Null DM, deLemos RA. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. Pediatrics 1992; 89(1):5-12.

Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. Journal of Pediatrics 1994; 124:447-54.

Cools F, Askie LM, Offringa M *et al* for PreVILIG collaboration. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2010; 12; 375: 2082-91.

Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2015; 19:(3):CD000104.

Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM *et al*. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2002; 347:643-652.

De Paoli AG, Clark RH, Bhuta T, Henderson-Smart DJ. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD002974.

Dumas De La Roque E, Bertrand C *et al*. High Frequency percussive ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in transient tachypnea of the newborn: A pilot randomized controlled trial. Pediatr Pulmonol 2011; 46:218-23.

Ethawi YH, Abou Mehrem A, Minski J *et al*. High frequency jet ventilation versus high frequency oscillatory ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD010548.

González A, Fabres J. Nuevas formas de ventilación mecánica: Ventilación sincronizada y ventilación de alta frecuencia. En: Tapia JL, González A. Neonatología. 3ª ed. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

Greenough A, Peacock J, Zivanovic S *et al*. United Kingdom Oscillation Study: long-term outcomes of a randomised trial of two modes of neonatal ventilation. Health Technology Assessment 2014; 18(41):1-95.

Harcourt ER, John J, Dargaville PA *et al*. Pressure and flow waveform characteristics of eight high-frequency oscillators. Pediatr Crit Care Med 2014; 15(5):e234-40.

HiFO Study Group. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. J Pediatr 1993; 122(4):609-19.

Iscan B, Duman N, Tuzum F *et al*. Impact of volume guarantee on high frecuency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomized crossover clinical trial. Neonatology 2015; 108:277-282.

Johnson AH, Peacock JL, Greenough A *et al*. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. N Engl J Med 2002; 347:633-42.

Joshi VH, Bhuta T. Rescue high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 1. Art. N° CD000437.

Keszler M, Modanlou HD, Brudno DS *et al*. Multicenter controlled clinical trial of high frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. Pediatrics 1997; (4):593-99.

Keszler M, Donn SM, Bucciarelli RL *et al*. Multicentre controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. J Pediatr 1991; 119:85-93.

Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF *et al*. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1997; 131:55-62.

Moriette G, Paris-Llado J, Walti H *et al*. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. Pediatrics 2001; 107(2):363-72.

Muhlethaler V, Malcolm G. Mechanical ventilation in the newborn; a simplified approach Part 2: High-frequency ventilation. J Paediatr Child Health 2010; 50:E10-13.

Mukerji A, Finelli M, Belik J. Nasal high-frequency oscillation for lung carbon dioxide clearance in the newborn. Neonatology 2013; 103:161-65.

Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX *et al*. Colombian Neonatal Research Network. Randomized, multicentre trial of conventional ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for the early management of respiratory failure in term or near-term infants in Colombia. J Perinatol 2005; 25:720-24.

Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J *et al* for CDH EURO Consortium. Conventional Mechanical Ventilation versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). Ann Surg 2016; 263(5):867-74.

The HIFI study group. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. N Engl J Med 1989; 320(2):88-93.

The HIFI study group. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants: neurodevelopmental status at 16 to 24 months of postterm age. J Pediatr 1990b; 117(6):939-46.

Tingay DG, John J, Harcourt ER *et al*. Are All Oscillators Created Equal? In vitro Performance Characteristics of Eight High-Frequency Oscillatory Ventilators. Neonatology 2015; 108(3):220-228.

Tingay DG, Mills JF, Morley CJ *et al*. Indicators of optimal lung volume during high-frequency oscillatory ventilation in infants. Crit Care Med 2013; 41(1):237-44.

Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS *et al*. R. High-Frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. Pediatrics 1996; 98:1035-43.

MECÁNICA RESPIRATORIA Y ANÁLISIS GRÁFICO DE FUNCIÓN PULMONAR

42

J. L. Tapia I. • J. E. Romero T. • A. González M.

Los problemas respiratorios están entre las patologías más frecuentes e importantes del período neonatal. Por ello, un buen entendimiento de la fisiología respiratoria y la función pulmonar (FP) es clave para comprender mejor estos problemas y optimizar su tratamiento.

Hasta hace pocos años, los estudios de FP neonatal se hacían principalmente en el contexto de una investigación. Inicialmente, se emplearon pletismógrafos en que el cuerpo del RN se introduce en una caja sellada en que los cambios de volumen pulmonar se infieren de los cambios de presión en la caja previamente calibrada. Luego, se emplearon flujímetros o neumotacógrafos y transductores de presión cuyas mediciones continuas de vía aérea y esofágica se registraban en un polígrafo con inscriptor con papel y permitía calcular valores de la mecánica respiratoria (Figura 42-1).

Actualmente, estos equipos se han simplificado y la mayoría de los ventiladores mecánicos neonatales desarrollados en el último tiempo han incorporado sistemas de medición de la FP, cuyos resultados se presentan en forma numérica y gráfica en la pantalla del equipo.

La medición de la FP se basa en la medición de los volúmenes, presiones y flujos de aire que se movilizan durante la ventilación pulmonar. Con estos datos, se calculan las propiedades mecánicas del pulmón como la distensibilidad, resistencia y constantes de tiempo. Para realizar estas mediciones se utiliza un sensor de flujo/volumen que en aquellos RN que están en ventilación mecánica (VM) se interpone entre el conector del tubo endotraqueal y el circuito del ventilador.

Los parámetros de la mecánica respiratoria habitualmente medidos son:

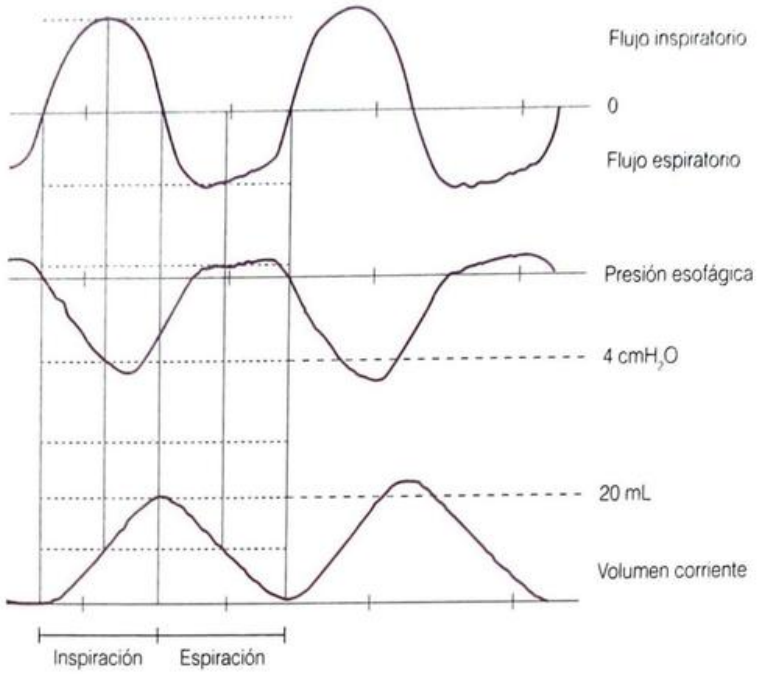
- **Frecuencia respiratoria (FR):** lo habitual es que el RN respire entre 30 a 60 respiraciones por minuto, en las primeras horas de vida es usual observar FR entre 60 y 70 por minuto.
- **Flujos inspiratorio y espiratorio:** volumen de aire que ingresa (inspiración) o se elimina del sistema respiratorio (espiración) por unidad de tiempo (litros por segundo). En el trazado gráfico la entrada de aire es positiva y la espiración se ve como deflexión negativa (Figura 42-1).
- **Presiones positivas en la vía aérea:**
  - Presión inspiratoria máxima o PIM.
  - Presión al final de la espiración o PEEP.
  - Presión media en la vía aérea (PMVA o MAP: *Mean Airway Pressure*).
- **Volumen corriente (VC) o volumen tidal.** Es el volumen de aire que se moviliza en cada ciclo respiratorio. Alcanza un valor entre 5 a 7 mL/kg de peso corporal.
- **Volumen minuto o ventilación minuto.** Corresponde al volumen de aire que se intercambia en un minuto, es el producto entre volumen corriente y FR. Para un RN sano su valor es de 200 a 250 mL/kg/min.
- **Distensibilidad pulmonar** o *compliance*. Refleja las propiedades elásticas del pulmón y se expresa por la relación entre el cambio de volumen y cambio de presión necesaria para mover ese volumen según la fórmula:

$$\text{Distensibilidad (mL/cmH}_2\text{O)} = \text{volumen (mL)} / \text{presión (cmH}_2\text{O)}$$

En el RN normal es 3 a 6 mL/cmH_2O. Equivale a 1 a 1,5 mL/cmH_2O x kg de peso. La distensibilidad del sistema respiratorio incluye la distensibilidad de los pulmones y de la pared torácica. En el RN, y especialmente el prematuro, la pared torácica es muy distensible (5 a 10 veces más que los pulmones), contribuyendo muy poco a la presión requerida para distender el sistema respiratorio (entre el 80% al 90% es determinada por la distensibilidad pulmonar). Para calcular la distensibilidad pulmonar en RN que están respirando espontáneamente, el VC se divide por el cambio en presión esofágica. En niños sometidos a VM, la distensibilidad se obtiene dividiendo el VC por la diferencia entre los cambios de presión de vía aérea. La distensibilidad tóracopulmonar idealmente se mide en condiciones estáticas, con flujo cero. Los equipos de VM neonatal lo hacen en condiciones dinámicas.

- **Relación C2O/C.** Algunos equipos miden la relación entre la distensibilidad del último 20% de la inspiración y lo comparan con la distensibilidad total. Cuando existe

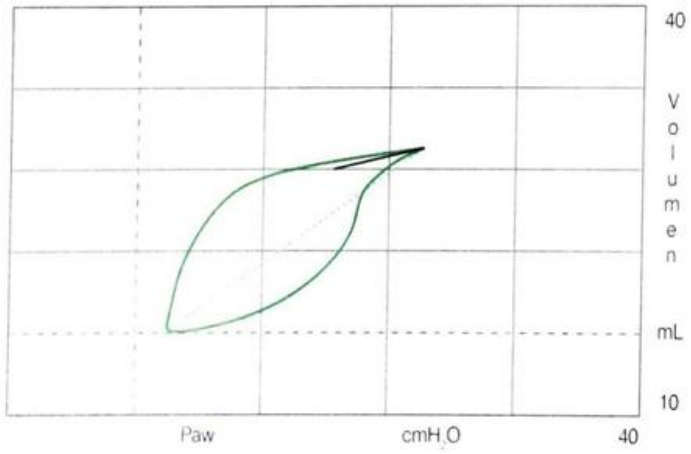
Figura 42-1. Trazados de flujo respiratorio, presión esofágica y volumen corriente en un RN de término respirando espontáneamente.



$$\text{Distensibilidad} = \frac{\text{Volumen corriente}}{\text{Presión esofágica}} = \frac{20}{4} = 5\ \text{mL/cmH}_2\text{O}$$

El cuociente del cambio de volumen/cambio de presión esofágica de la distensibilidad.

Figura 42-2. Curva P/V con signos de sobredistensión en que toma forma de "pico de pato". La distensibilidad del último 20% es menor que la distensibilidad de toda la respiración, lo que determina que C20/Ctot < 1.



sobredistensión la curva se aplana y, por lo tanto, la C20 será menor que la distensibilidad total, de modo que una relación C20/C será < 1 (Figura 42-2).

- **Resistencia pulmonar (R).** Es la propiedad intrínseca del sistema respiratorio de resistirse u oponerse a la entrada o salida de un flujo de aire. Refleja el delta de presión necesario para hacer que el gas fluya por las vías aéreas. Se expresa según la fórmula:

$$\text{Resistencia (cmH}_2\text{O/L/s)} = \text{presión (cmH}_2\text{O)} / \text{flujo (L/s)}$$

El valor normal para la resistencia total en RN sanos es de 20 a 40 $cmH_2O/L/s$.

El valor de la resistencia depende de: 1) tamaño (diámetro y longitud) y distribución de las vías aéreas, esto es responsable de aproximadamente el 80% del total; 2)

resistencia viscosa del tejido pulmonar; y 3) características del flujo, especialmente proporción de flujo turbulento. La resistencia también varía durante el ciclo respiratorio, siendo habitualmente menor durante la inspiración, ya que la presión negativa intratorácica y expansión pulmonar hacen que las vías aéreas aumenten su diámetro. Durante la espiración aumenta la presión intratorácica y baja el volumen pulmonar, disminuyendo el diámetro de las vías aéreas, lo que aumenta la resistencia. Muchos equipos informan en forma separada la resistencia espiratoria y la total (promedio inspiratoria y espiratoria). En los niños intubados, el tubo endotraqueal agrega también resistencia, por lo que los valores son mayores.

- **Constante de tiempo (CT).** La CT equivale al tiempo necesario para equilibrar a través del pulmón un cambio de presión, lo que determina el tiempo que se requiere para la insuflación o exhalación del pulmón. Esta constante es una medida de tiempo, se expresa en segundos y está definida por el producto de la distensibilidad y resistencia:

$$CT\ (s) = \text{Resistencia } (cmH_2O/L/s \times \text{Distensibilidad } (L/cmH_2O)$$

En el RN sano la CT es de aproximadamente 30 x 0,005 = 0,15 seg. De acuerdo con la Figura 42-3, el 95% de este tiempo corresponde a 3 CT y el 99% a 5 CT. Así el tiempo de insuflación o exhalación en un RN normal oscilaría entre 0,45 (0,15 x 3) a 0,75 seg (0,15 x Este concepto se aplica en la programación de la VM, el tiempo inspiratorio debe ajustarse cercano a tres constantes de tiempo.

Para medir la mecánica respiratoria de la respiración espontanea del paciente, se requiere medir la presión esofágica, para lo cual se requieren equipos que tengan esa posibilidad (los de los ventiladores mecánicos no la incluye). La presión esofágica es reflejo de la presión negativa intratorácica que se produce con la contracción del diafragma; lo habitual es entre -2 y -5 cmH_2O (Figura 42-4).

- **Capacidad residual funcional (CRF).** Corresponde al volumen de gas que permanece en los pulmones al final

Figura 42-3. Constantes de tiempo.

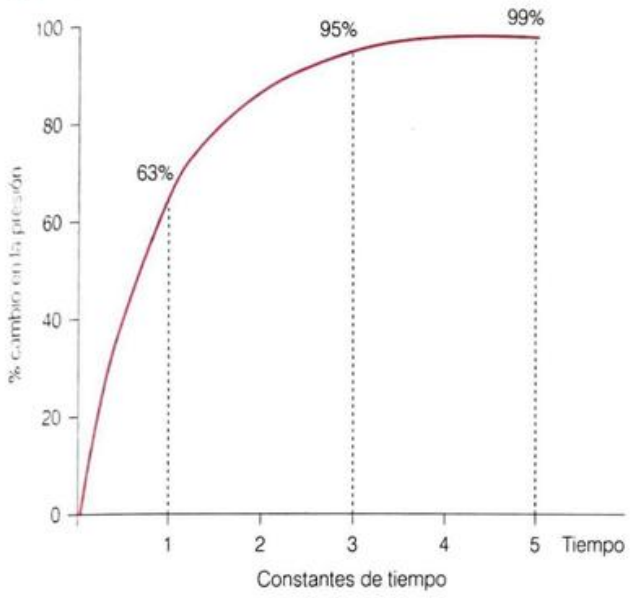
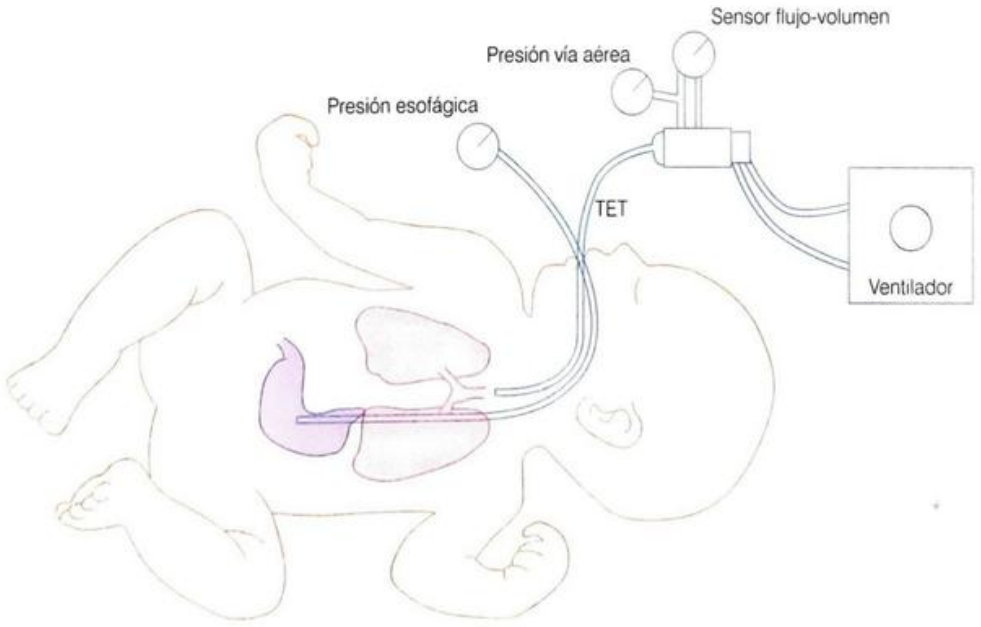


Figura 42-4. Esquema de medición de función pulmonar en el RN. El sensor de flujo/volumen se interpone entre el tubo endotraqueal y el circuito de ventilación. También permite sensar la presión de la vía aérea. La presión esofágica se mide por una sonda con balón en el tercio distal del esófago.



de cada espiración. Para un RN es de 20 a 30 mL/kg de peso y representa aproximadamente el 30% al 40% de la capacidad pulmonar total. Su medición requiere técnicas especiales, por lo mismo, no se hace en los equipos habituales (Figura 42-5).

En el RN con problemas respiratorios, suele haber disminución de la distensibilidad y aumento de la resistencia. Sin embargo, hay patologías en que fundamentalmente se compromete la distensibilidad, como la enfermedad de membrana hialina (EMH). En otras patologías vemos también un aumento importante de la R como en la displasia broncopulmonar y el síndrome aspirativo de meconio.

En la Tabla 42-1 se pueden observar los valores normales para las variables de función respiratoria del RN en comparación con el adulto.

Figura 42-5. Volúmenes pulmonares y presiones intratorácicas en un RN de término. Adaptado de: Cook CD y cols., 1956.

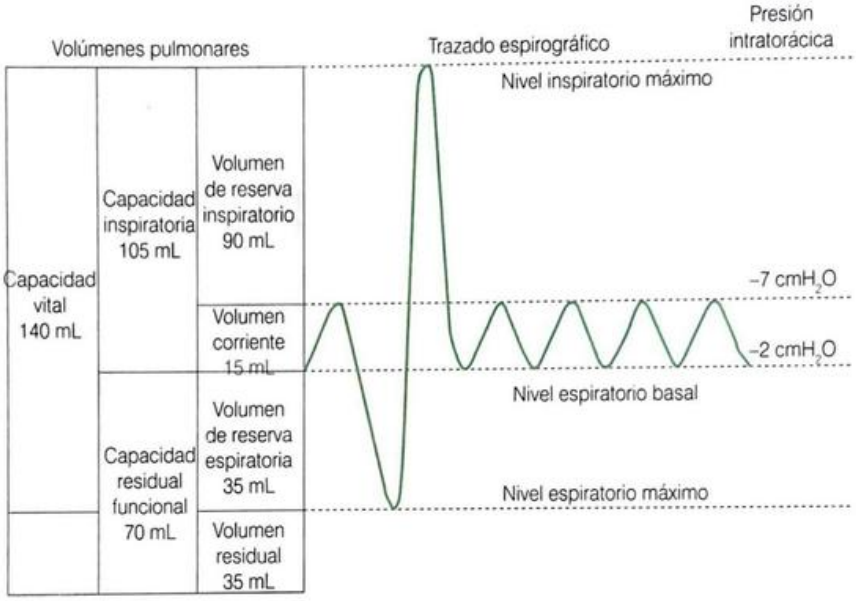


Tabla 42-1. Comparación de variables respiratorias entre el recién nacido y el adulto

		Recién nacido	Adulto	
Frecuencia respiratoria	(f)	34 a 50	13	rpm
Volumen corriente	(Vt o Vc)	5 a 7	7	mL/kg
Volumen alveolar	(Va)	3,8 a 5,8	4,8	mL/kg
Ventilación minuto	(Ve)	200 a 250	90	mL/kg/min
Ventilación alveolar	(Va)	100 a 150	60	mL/kg/min
Espacio muerto funcional	(VD)	77 a 99	30	mL/kg/min
Espacio muerto / Volumen corriente	(VD/Vt)	0,27 a 0,37	0,3	
Consumo oxígeno	(VO2)	6 a 8	3,2	mL/kg/min
Resistencia pulmonar	(R)	20 a 40	3 a 4	$cmH_2O/L/seg$
Distensibilidad pulmonar dinámica	(Cd)	4 a 6	100 a 150	mL/cmH_2O
Capacidad residual funcional	(CRF)	20 a 30	34	mL/kg

RPM = respiraciones por minuto.
Nota: En el prematuro es mayor la relación espacio muerto/ volumen corriente (0.5) y también es mayor la resistencia pulmonar.

MONITOREO GRÁFICO DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Los ventiladores mecánicos neonatales de última generación cuentan con sensores de flujo o neumotacógrafos de pequeño tamaño que se sitúan entre el circuito y el tubo endotraqueal. Este sensor es componente esencial de la ventilación sincronizada, para detectar el inicio de la respiración (Capítulo 40: *Ventilación mecánica*). Existen varios tipos: neumotacógrafos, de gradiente de presión o de temperatura. La mayoría de ellos mide una gradiente de presión o temperatura entre dos o más puntos que se produce mientras circula el flujo de aire por el sensor, lo que al integrarse determina los valores de flujo y volumen. Estos sensores requieren de un cuidado especial en su manipulación, en especial, hay que evitar que líquido y/o secreciones se introduzcan en las líneas de medición, lo que altera sus lecturas. Si bien los actuales son pequeños, su tamaño es importante dado que genera un espacio muerto (0,6 a 1 mL) y resistencia que podría afectar a un RN de extremo bajo peso. Las fugas que se producen entre el tubo endotraqueal y la tráquea, pueden afectar las lecturas de los sensores, subestimando, por ejemplo, el volumen corriente que recibe el paciente. Esto es habitual en la VM neonatal, especialmente notorio en prematuros de muy bajo peso de nacimiento.

En esta ubicación, el sensor detecta las tres variables que permiten realizar las mediciones de la FP: flujo, volumen y presión de la vía aérea. Los equipos cuentan, además, con una pantalla que permite analizar el trazado de estos parámetros en el tiempo, lo que permite hacer un análisis gráfico. Esta información se utiliza en el manejo clínico de pacientes en VM, permitiendo ayudar en la determinación de los parámetros ventilatorios más adecuados, midiendo, por ejemplo, el volumen corriente que se entrega al RN para que no sea excesivo. También permite seguir la evolución de la enfermedad, el impacto de tratamientos como el surfactante y evaluar el esfuerzo respiratorio del paciente. Además, permite detectar algunos problemas durante la VM como sobredistensión, fugas excesivas, obstrucción de la vía aérea etcétera.

ANÁLISIS GRÁFICO

En la Figura 42-6 se aprecian los trazados de flujo, volumen y presión en el tiempo:

Trazado flujo/tiempo. Se visualiza el comportamiento del flujo en todo el ciclo ventilatorio. Esta curva muestra la velocidad con la que se moviliza el gas sobre el punto cero durante la inspiración, y bajo este durante la espiración. En las modalidades actuales, los equipos permiten variar el flujo para mejorar la ventilación.

Trazado volumen/tiempo. La información que entrega el sensor de flujo es transformada a una lectura del volumen que se moviliza en cada ciclo ventilatorio. Debiera comenzar y terminar en la línea cero. Si no vuelve a cero puede significar una fuga (Figura 42-7).

Trazado presión/tiempo. Muestra las variaciones de presión producidas en cada ciclo ventilatorio mecánico. El ascenso de la presión se observa durante la fase inspiratoria, llegando a un *peak* que es la presión inspiratoria máxima (PIM). El descenso de la presión se realiza durante la espiración y llega hasta la presión, al final de la expiración o PEEP. El área bajo la curva de presión PIM y PEEP, representa la presión media de la vía aérea.

La visión del conjunto de estas 3 curvas: flujo, volumen y presión en el tiempo permite evaluar el impacto de las modificaciones en distintos parámetros ventilatorios y algunas de sus características mecánicas. Además de indicar situaciones como: PEEP inadvertido, atrapamiento aéreo,

Figura 42-6. Trazado que muestra presión positiva, flujo y volumen corriente de cada ciclo ventilatorio.

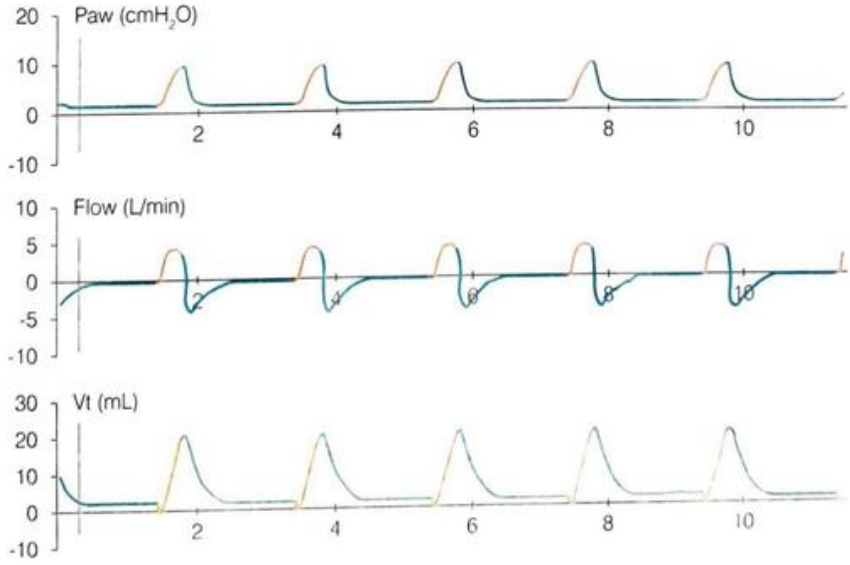
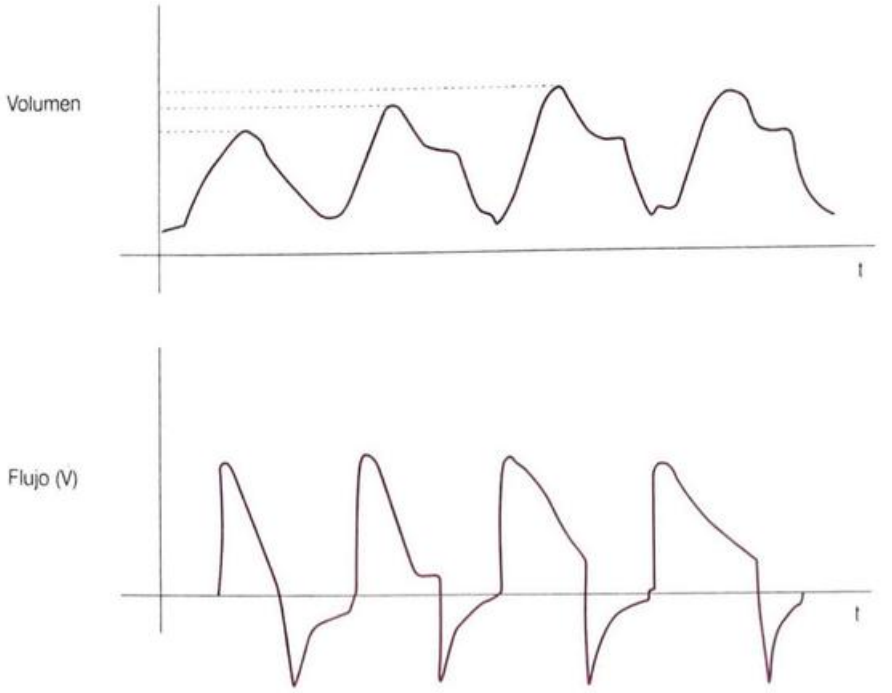


Figura 42-7. Fuga de aire: efectos sobre el volumen corriente. Obsérvese que la curva de volumen no es simétrica y no termina en cero, indicando que hay una fuga de aire durante la inspiración.



efectos del PEEP, TI, agua en el circuito, autociclado, entre otros (Figuras 42-8 a 42-14).

Curva volumen/presión (V/P). Es obtenida de las lecturas de presión y volumen (Figura 42-15). Se distingue una porción inspiratoria (mitad inferior) y otra porción espiratoria (mitad superior). El ancho o forma de la curva V/P se denomina histéresis, y en condiciones normales tiene un aspecto de limón o balón de rugby, orientado en posición equidistante a los ejes. La primera parte de la curva P/V representa el paso de gas por vías aéreas superiores con los pulmones aún desinflados. En esta porción, a pesar de que el RN ejerce importantes cambios de presión se mueve poco volumen y el trazado es más horizontal. Luego se llega a un punto de inflexión en el que, después de adquirir un volumen pulmonar crítico, cambia la distensibilidad pulmonar y el trazado se hace más vertical: pequeños cambios de presión se traducen en mayores cambios de volumen. La porción final de la curva inspiratoria nuevamente se aplana cuando nos acercamos al volumen pulmonar máximo, el pulmón se hace menos distensible y, a pesar de que aumente la presión, los cambios de volumen son mínimos

La pendiente de la curva V/P representa a la distensibilidad tóracopulmonar. Si este valor disminuye (atelectasias, enfermedad de membrana hialina) la curva V/P se horizontaliza, por lo tanto, los volúmenes pulmonares movilizados son menores con la misma presión (Figura 42-16). Si se usan presiones inspiratorias excesivas en el ventilador, la curva se deforma (aplana) en su porción superior, característico de sobredistensión (Figura 42-2).

Figura 42- 8. Gráficos que muestran PEEP inadvertido por tiempo espiratorio muy corto.

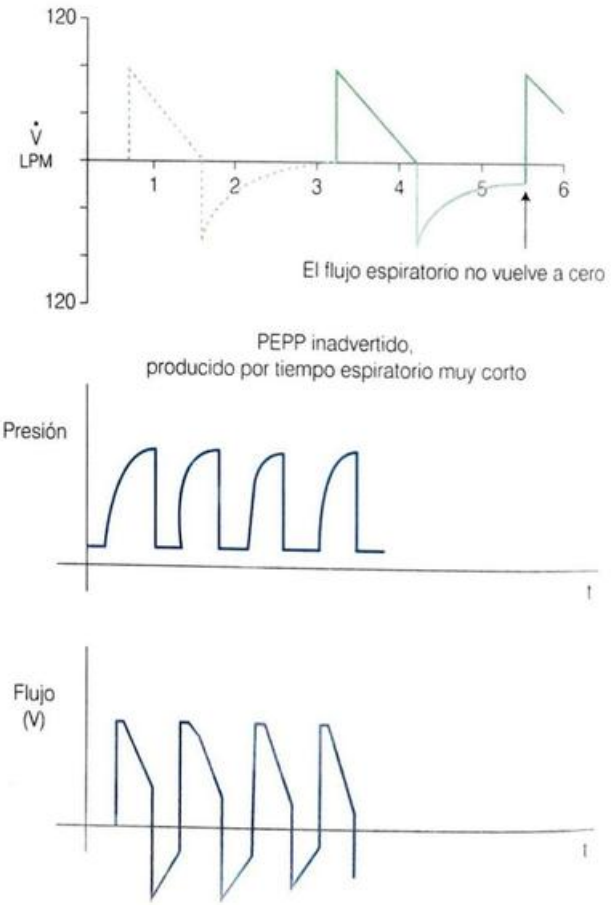


Figura 42-9. Curvas volumen y flujo de tiempo de un RN en ventilación mecánica con frecuencias altas y tiempo espiratorio insuficiente. Obsérvese que al prolongar el tiempo espiratorio se produce una curva de Vc con un componente espiratorio mayor, indicando que se eliminó parte del aire que estaba atrapado (medición de atrapamiento aéreo).

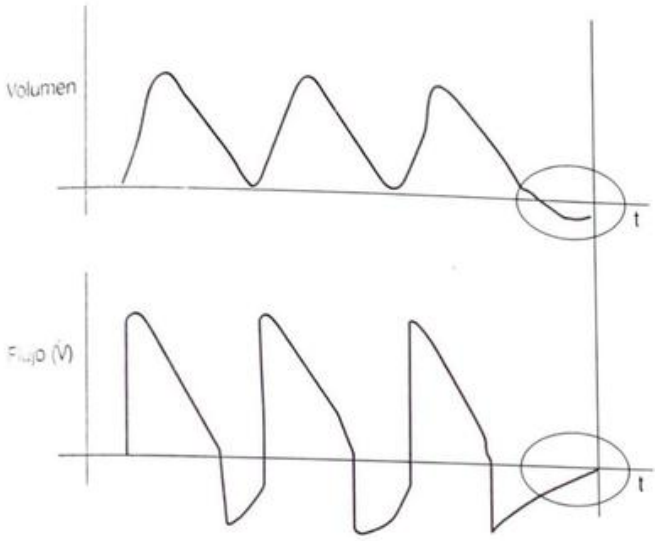


Figura 42-10. Curva flujo/tiempo: Tiempo inspiratorio muy corto, b: Tiempo inspiratorio adecuado, c: Tiempo inspiratorio muy largo.

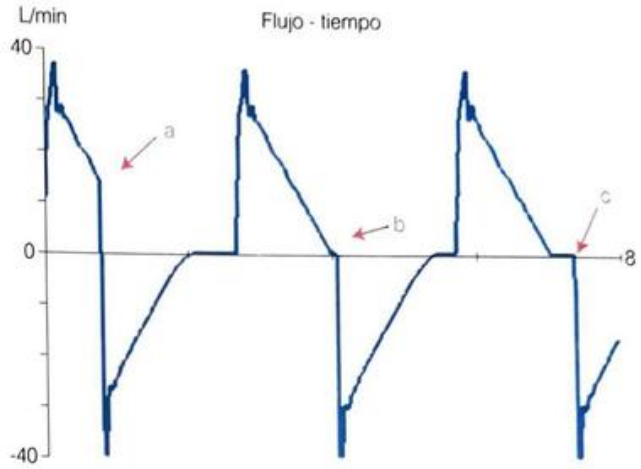


Figura 42-11. Efecto del TI insuficiente, sobre la presión en la vía aérea y volumen corriente (Vc).

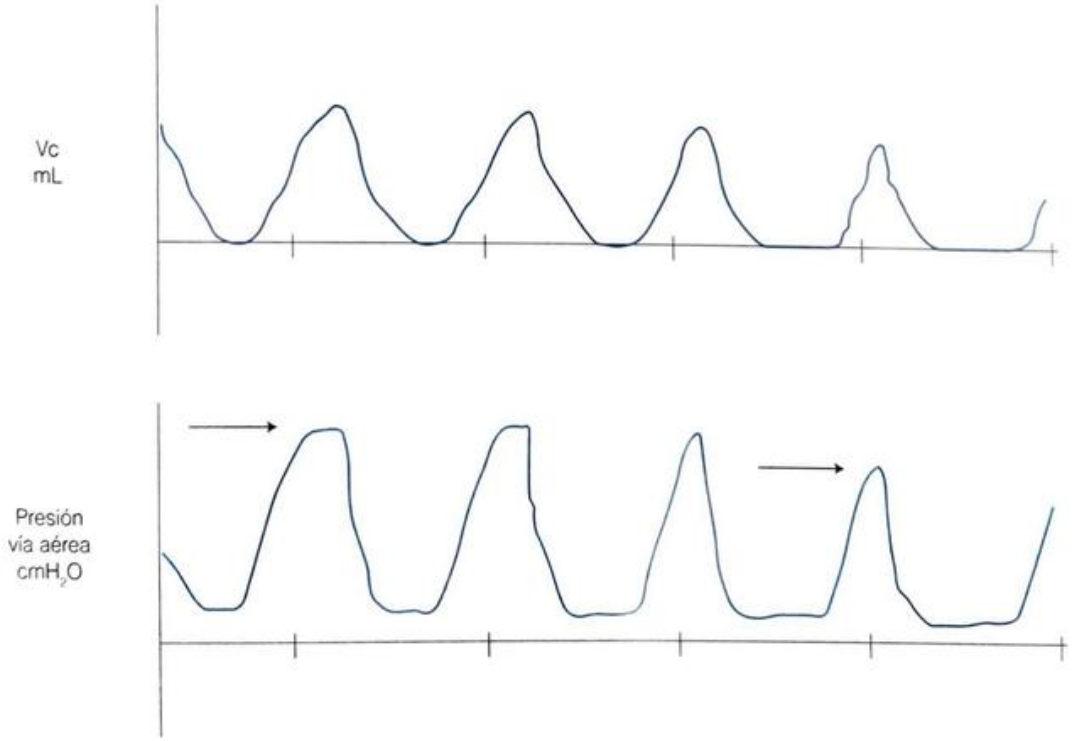


Figura 42-12. Efectos del PEEP. Al aumentar PEEP disminuye el volumen corriente.

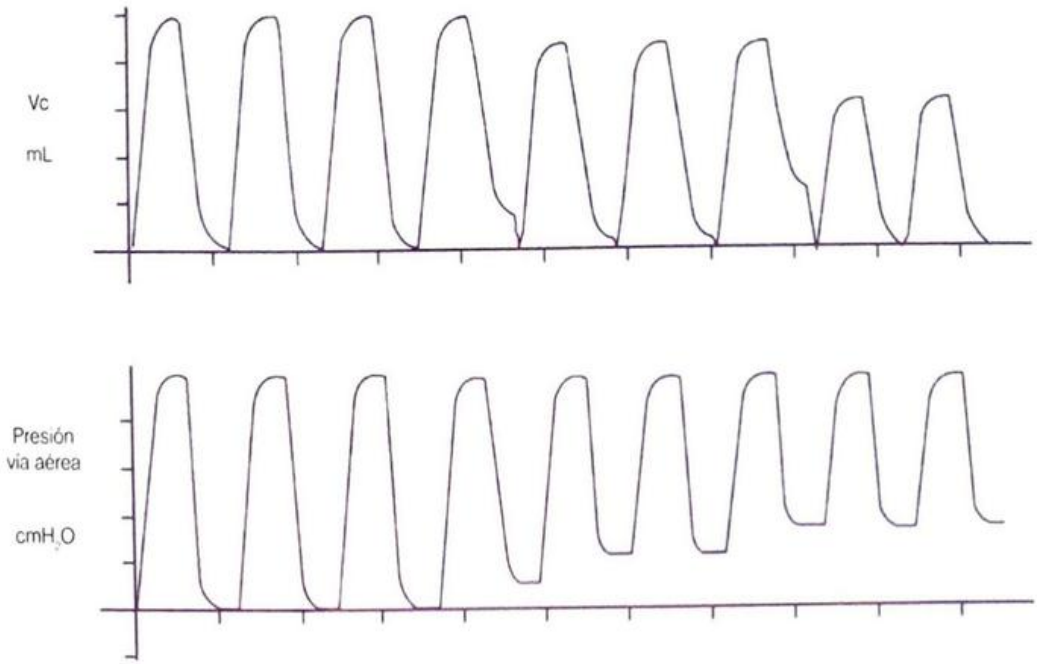


Figura 42-13. Agua en el circuito.

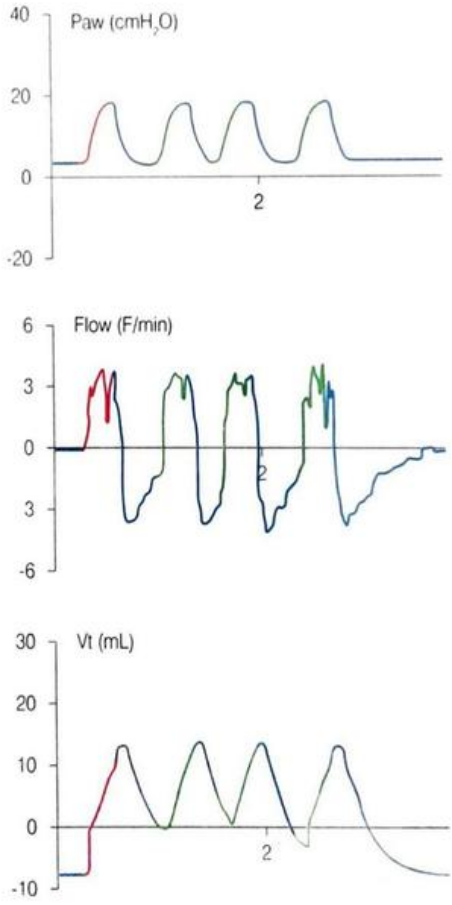


Figura 42-14. Autociclado.

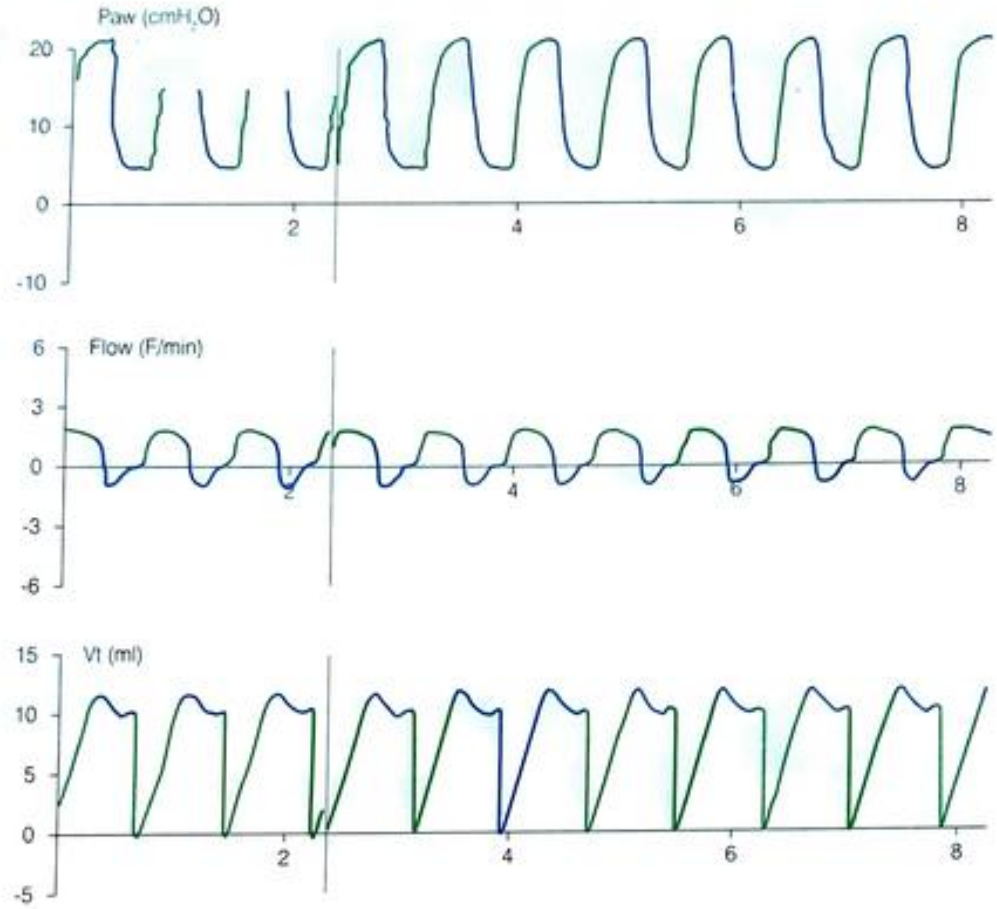


Figura 42-15. Curva P/V desde un estado de mínima inflación o colapso pulmonar a máxima expansión.

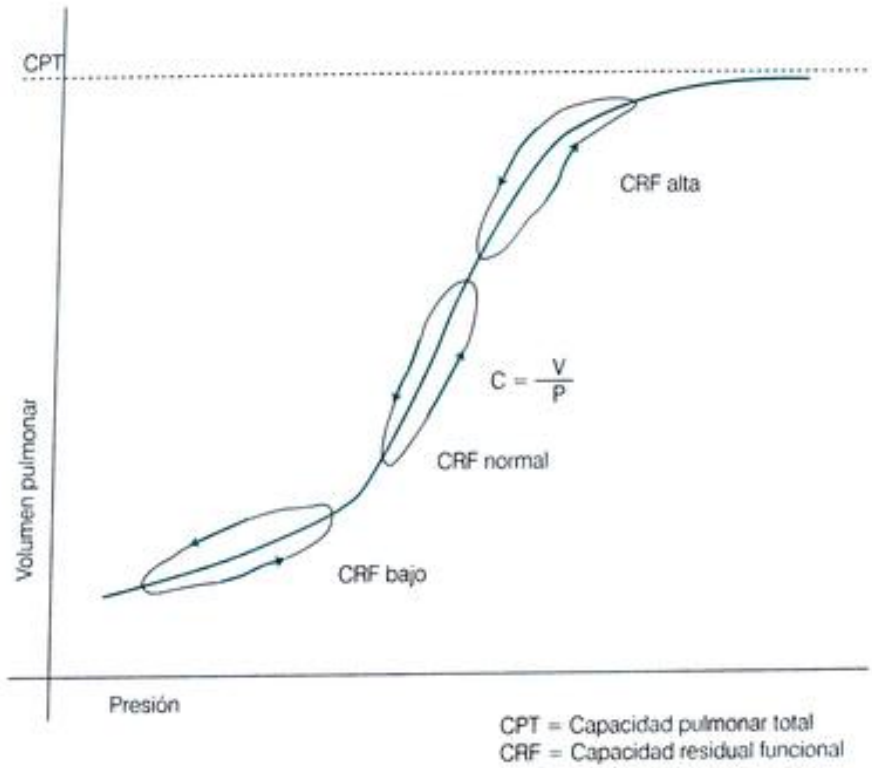
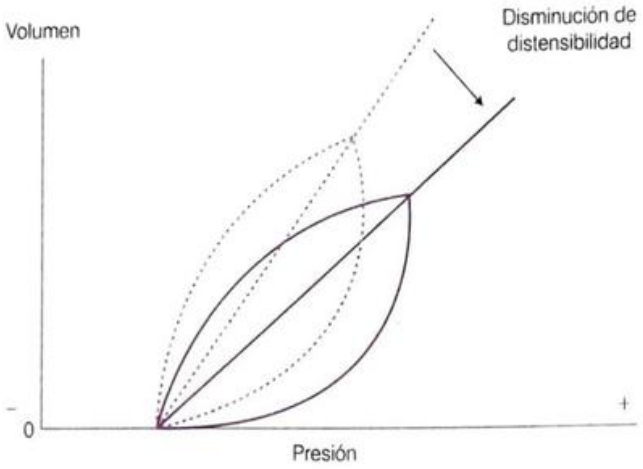


Figura 42-16. Curva V/P se aplana al disminuir distensibilidad pulmonar.



Uso de curva V/P para programar el ventilador mecánico. Se pueden titular dos puntos de inflexión, que corresponden a zonas en la cual se producen cambios en la distensibilidad pulmonar. El punto de inflexión inferior corresponde al punto en que la curva V/P cambia luego de alcanzar un volumen pulmonar o CRF crítico y pequeños cambios de presión producen modificaciones significativas del volumen. Si la curva V/P presenta un trazado horizontal en su porción inicial, probablemente el valor de PEEP programado es insuficiente y debe aumentarse (Figura 42-17). De esta forma, el punto de inflexión inferior puede ser utilizado para establecer el mejor valor de PEEP a utilizar en cada paciente. También se puede identificar el punto de la parte superior de la curva V/P en que ésta comienza a aplanarse e indica qué presiones sobre este valor van a sobredistender el pulmón (Figura 42-17). Debe procurarse que la presión inspiratoria máxima (PIM) no supere este punto. En la Figura 42-18 se puede observar *loops* o bucles P/V y flujo/V normales.

Curva flujo/volumen (F/V). Correlaciona el flujo de cada fase del ciclo respiratorio con el volumen generado. La curva consta de dos zonas, la inferior corresponde a la inspiración y la superior a la espiración. Su análisis permite correlacionar la magnitud de los flujos generados para obtener los volúmenes de cada ciclo ventilatorio. Los procesos obstructivos son fácilmente detectados a partir de la observación de la curva: se aprecia un aplanamiento de ella en su zona superior (obstrucción espiratoria) o inferior (inspiratoria) (Figura 42-19). El análisis de la curva F/V, además, es útil para evaluar los efectos de algunas terapias sobre la resistencia al flujo de gas, por ejemplo, antes y después de la administración de broncodilatadores o aspiración del tubo endotraqueal. El análisis de la forma de la curva permite, además, establecer si la resistencia al flujo es generada en vía aérea central o periférica. Si la resistencia al flujo es generada por vía aérea periférica, como en las neumonías, la curva de flujo espiratorio se inicia con un ascenso vertical, pero disminuye su valor más lentamente hasta llegar al nivel basal con un trazado más horizontal. En la enfermedad de membrana hialina severa, el flujo inspiratorio tiene un valor inferior a lo normal, dada la baja distensibilidad del parénquima pulmonar. Esto produce un trazado aplanado y estrecho, que refleja un bajo flujo y un bajo volumen durante la inspiración.

EVIDENCIA CLÍNICA

Stenson y cols. observaron una menor duración de VM en un estudio en que randomizó a RN ventilados a un grupo experimental en que realizaron mediciones sistemáticas de distensibilidad pulmonar y ajustaban los parámetros ventilatorios, comparados con grupo control, en que no se disponía de la información y los parámetros se ajustaban clínicamente. En una experiencia piloto nuestra con mediciones ciegas de función pulmonar, se encontró que un porcentaje importante de prematuros son ventilados con Vc excesivos a pesar de que los parámetros se han ajustado clínicamente. Poner a

Figura 42-17. PEEP muy bajo y sobredistensión en el LOOP presión/volumen.

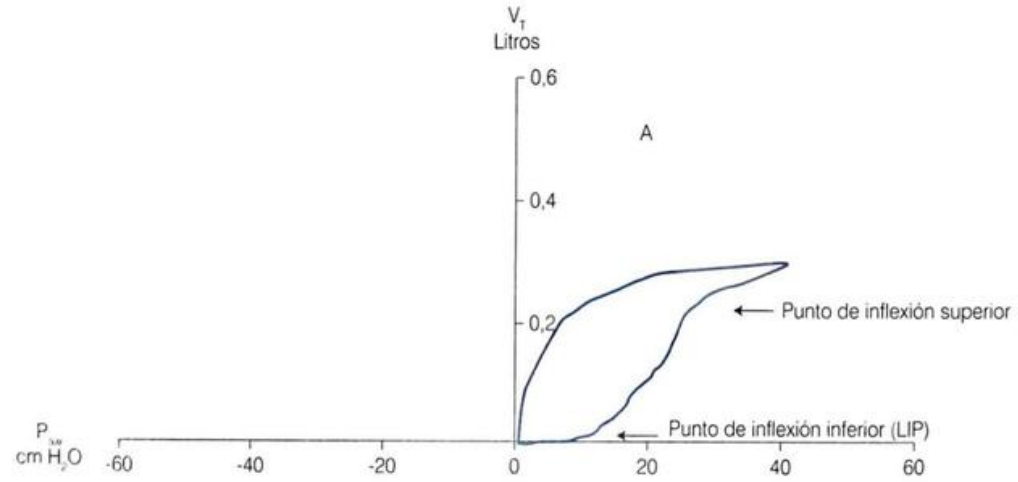


Figura 42-18. Bucles P-V y flujo V.

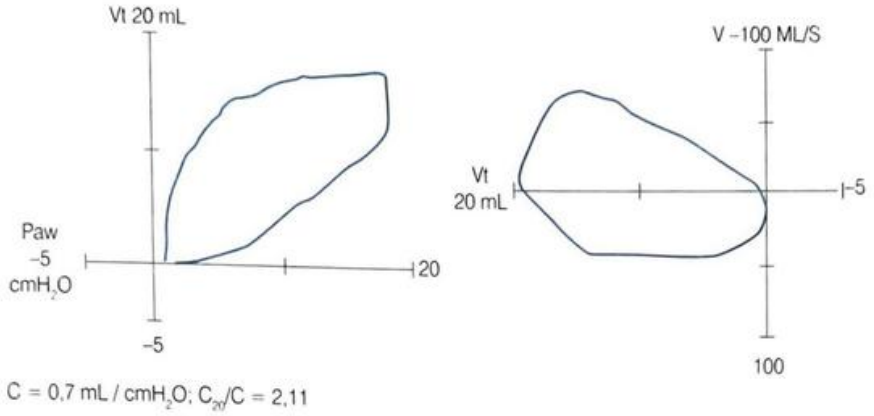
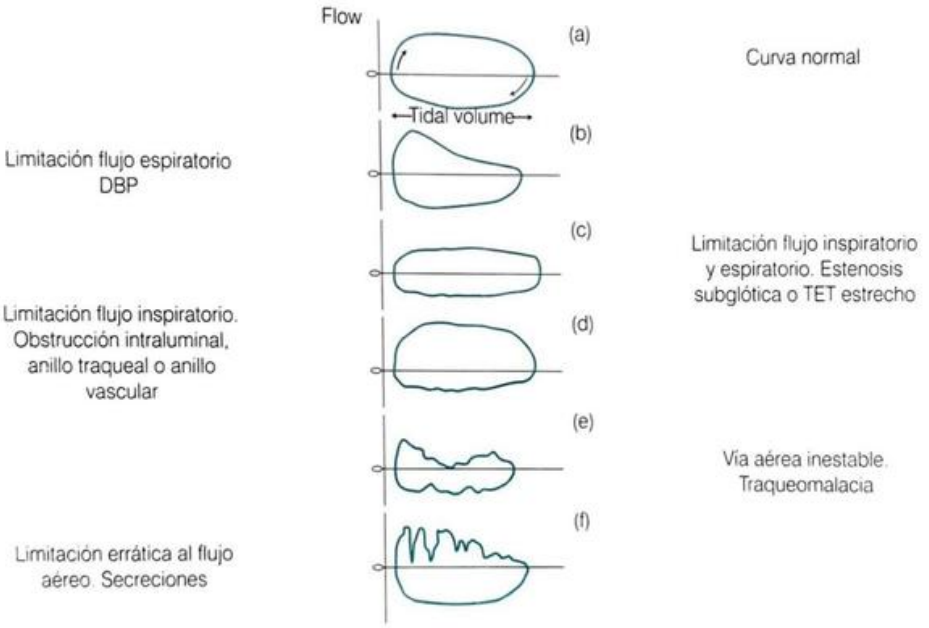


Figura 42-19. Curva flujo/volumen normal y cómo se altera en distintas situaciones.



disposición del clínico las mediciones permitió optimizar los volúmenes y disminuir los parámetros ventilatorios.

CONCLUSIONES

Las mediciones de la función pulmonar y su análisis gráfico permiten obtener una mejor información de la condición del paciente y optimizar terapias como la VM. Sin embargo, esta información es complementaria al resto de los exámenes clínicos y de laboratorio que habitualmente se realizan a estos pacientes.

Es muy importante considerar que estas mediciones tienen mucha variabilidad dependiendo de la presencia de secreciones, fugas de aire alrededor del tubo endotraqueal o sello de la mascarilla o pieza nasal, estado de agitación del RN, calibración de los equipos, etc. Para minimizar esto se requiere que el operador esté familiarizado con los trazados y curvas de modo que para hacer determinaciones de mecánica respiratoria se elijan cuidadosamente los trazados que sean confiables.

BIBLIOGRAFÍA

Bancalari E. Pulmonary function testing and other diagnostic laboratory procedures. En: Thibeault DW, Gregory GA. Neonatal pulmonary care. California: Addison Wesley Publishing Co, 1979.

Becker MA, Donn SM. Real time pulmonary graphic monitoring. Clin Perinatol 2007; 34:1-17.

Brown MK, DiBlasi R. Mechanical ventilation of the premature neonate. Respir Care 2011; 56(9):1298-11.

Casanueva P, González A, Tapia JL. Función pulmonar en prematuros < 1.500 g con SDR. Libro de resúmenes Primer Congreso Chileno de Neonatología, 2004.

Donn SM. Neonatal and pediatric pulmonary graphics. New York: Futura Publishing Co, 1998.

Gerhardt T, Bancalari E. Measurement and monitoring of pulmonry function. Clin Perinatol 1991; 18:581-609.

González A, Tortorolo L, Gerhardt T, Bancalari E. Intrasubject variability of repeated pulmonary function measurements in preterm ventilated infants. Pediatr Pulmonol 1996; 221:35-41.

Mortola JP. Mechanics of breathing. En: Polin R, Abman S, Rowitch D *et al*. Fetal an neonatal physiology. 5th ed. Philadelphia PA: Elsevier, 2017.

Osorio W. Evaluación de la función pulmonar. Abril, 2005. En: www.prematuros.cl

Schmalisch G. Basic principles of respiratory function monitoring in ventilated newborns: A review. Paediatr Respir Rev 2016; 20:76-82.

Stenson BJ, Glover R, Wilkie R *et al*. Randomised controlled trial of respiratory system compliance measurements in mechanically ventilated neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1998; 78:15-19.

SURFACTANTE EXÓGENO

A. Sanchez Z. • A. González M. • J. L. Tapia I.

43

El desarrollo del surfactante (S) exógeno es uno de los más grandes logros de la Neonatología, dado que se desarrolló para tratar específicamente el déficit de S de los recién nacidos (RN) prematuros, cambiado la fisiopatología y mejorando la evolución y pronóstico de la enfermedad de membrana hialina (EMH), actualmente es parte del estándar de tratamiento para esta enfermedad.

COMPOSICIÓN

Es un macroagregado de lípidos altamente organizados y proteínas específicas de S. Los componentes principales que le confieren una habilidad única para disminuir la tensión superficial a valores muy bajos son la fosfatidilcolina saturada, la proteína B de S (SP-B), y la proteína C de S (SP-C). El S de un RNT está compuesto en el 84% por fosfolípidos, el 8% de lípidos neutros y 8% de proteínas de S (SP-A, SP-B, SP-C y SP-D).

El fosfolípido predominante (50% del S) es la dipalmitoilfosfatidicolina (DPPC) (fosfatidilcolina saturada también conocida como lecitina) que por sí sola tiene propiedades para funcionar como "S pulmonar". Es el principal responsable de disminuir la tensión superficial y dar estabilidad al alvéolo. En menor cantidad contiene otros lípidos: fosfatidilcolina no saturada (20%), fosfatidilglicerol (8%) y fosfatidilinositol.

Aproximadamente, la mitad de las proteínas proviene del plasma y tejido pulmonar; sin embargo, contiene cuatro exclusivas apoproteínas asociadas a S: 3 de ellas asociadas con lípidos (SP-A, SP-B, SP-C) y una cuarta hidrosoluble (SP-D). La SP-A tendría diversas funciones, como la regulación de la síntesis y metabolismo de S, aumentando la reabsorción de fosfolípidos e inhibiendo su secreción por los neumocitos tipo II. Además, participa en la defensa antimicrobiana pulmonar, regulando la función de los macrófagos alveolares y opsonizando algunas bacterias y virus. La SP-B es una proteína altamente hidrofóbica, codificada en el cromosoma 2 y su función principal es estabilizar la monocapa lipídica, siendo entonces un componente esencial del S. La SP-C también es hidrofóbica y participa fundamentalmente en la disminución de la tensión superficial, estimulando la inserción de los fosfolípidos e incrementando la resistencia del S a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar. La SP-D también participaría en esta función de defensa.

El S es sintetizado y secretado por los neumocitos tipo II del alvéolo, en gránulos secretores, llamados cuerpos lamelares. Estos forman una lipoproteína llamada mielina tubular, que es el precursor del film superficial que tapiza el alvéolo. Esta superficie, constituida por lípidos y proteínas, disminuye la tensión superficial ante distintas presiones pulmonares. De esta manera previene el colapso alveolar, manteniendo la capacidad residual funcional y la distensibilidad pulmonar. El proceso de síntesis de S se inicia en la etapa canalicular del desarrollo pulmonar después de las 20 semanas de edad gestacional (EG) y se alcanza un nivel máximo de DPPC a la semana 35. Es por ello que los RN prematuros tienen bajos niveles de S, con bajo porcentaje de fosfatidilcolina desaturada, menos fosfatidilglicerol y menos proteínas asociadas que un RN maduro. Por lo tanto, la tensión superficial de los alvéolos de un prematuro es más alta que en los RNT, ya que su S es "inmaduro" tanto en su composición como en su función biofísica. Esto explica por qué desarrollan la EMH.

Existen cuadros de SDR asociados con anormalidades de la producción de S, en especial déficit congénito de algunas de sus proteínas que se presentan en niños de término. Los más frecuentes son el déficit congénito de SP-B, de herencia autosómica recesiva, que provoca un cuadro grave muchas veces con desenlace fatal, y el déficit de SP-C relacionado con SDR grave en RN de término. Recientemente, se han descrito cuadros similares de DR grave en RN relacionados con el déficit de la proteína transportadora ABCA3. Esta proteína transporta lípidos a través de la membrana limitante hacia el interior de los cuerpos lamelares, importantes para la producción de S. Mutaciones del gen de esta proteína se asocian con una producción escasa y anómala de S.

Hay distintas causas de inhibición de la actividad del S, entre ellas destacan las que inhiben la tensión de superficie como las proteínas plasmáticas (albúmina, fibrinógeno), lípidos plasmáticos y productos de la inflamación como la fibrina. El S también puede degradarse por oxidación y por acción de lipasas y, por último, en ocasiones se cambia la configuración del S, aumentando su conversión a una forma inactiva.

SURFACTANTE Y ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

Ya en el año 1929 Von Neergard comprendió la función del S, es decir, la importancia de una tensión superficial responsable de la apertura de los alvéolos pulmonares. En los años cincuenta, Pattle y Clements describen las propiedades físicas del S pulmonar. Avery y Mead, en 1959, establecen la relación causal entre EMH y déficit de S.

En 1961, Klaus extrajo S de pulmón bovino y Gluck demostró en 1967 que durante el desarrollo pulmonar se produce DPPC y se secreta al líquido amniótico. La muerte de Patrick Kennedy en 1963 puso el foco de la comunidad científica mundial en encontrar una cura a EMH, destinándose numerosos recursos a su investigación. Esto lleva a que el año 1971 se desarrolle el primer test útil para determinar madurez pulmonar fetal: la relación lecitina/esfingomielina en líquido amniótico. Al año siguiente Liggins en Australia induce maduración pulmonar con corticoides. Se intentó administrar DPPC sin lograr el efecto esperado y en ese momento concluye que faltaba algún componente fundamental del S.

El año 1980, Fujiwara reporta la primera experiencia exitosa de empleo de S exógeno extraído de pulmón de bovino para tratamiento de la EMH en un RN prematuro. En 1982, Clements desarrolla el primer S artificial (Exosurf®). Esto fue seguido por numerosos estudios clínicos controlados que enrolaron miles de RN prematuros en distintos países que han demostrado una mejoría rápida en oxigenación y ventilación, como también una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad de la EMH de alrededor el 40%. En 1990. Se aprueba el uso de S exógeno por la FDA.

EL EFECTO DEL S SE DIVIDE EN 3 ETAPAS

1. Respuesta inicial (minutos): dada por su efecto biofísico y depende de una rápida y uniforme distribución hacia el pulmón distal, que produce un aumento en la oxigenación y en la capacidad residual funcional (CRF) al mejorar la función y expansión pulmonar, reduciendo los cortocircuitos intrapulmonares. Variables que contribuyen a la distribución del S administrado son: la actividad de superficie (fundamental para una rápida absorción y distribución), la gravedad (se distribuye por gravedad en la vía aérea mayor), el volumen (a mayor volumen, mejor distribución), la velocidad de instilación (administración rápida resulta en mejor distribución) y los parámetros ventilatorios (presión y PEEP limpian la vía aérea de líquido). Este efecto se puede ver rápidamente en la curva presión volumen, ya que el pulmón que recibe S comienza a inflarse a un volumen mayor y retiene gas en la espiración. Este efecto de "abrir el pulmón" ocurre casi instantáneamente siendo la respuesta en la oxigenación la primera respuesta clínica a la instilación de S. También se observan efectos en la circulación pulmonar, ya que el aumento de la oxigenación y volumen pulmonar producen vasodilatación pulmonar con disminución de la presión y aumento del flujo vascular pulmonar. Esto también favorece flujo ductal desde el circuito sistémico al pulmonar (importante tener en consideración, ya que aumenta el riesgo de hemorragia pulmonar).

2. Respuesta tardía (horas): en que se produce la activación con mejoría de la mecánica pulmonar, mejora la distensibilidad (o *compliance*) y aumenta aún más la oxigenación.

3. Respuesta prolongada (puede durar días): En que el S exógeno administrado es utilizado como sustrato para el metabolismo endógeno de S. Tanto el S endógeno como el exógeno tienen una vida media de 3 días en el espacio alveolar de RN prematuro con EMH. Parte de los componentes del S administrado es reciclado por los neumocitos tipo II y enviado a los cuerpos lamelares para ser resecretado. El pulmón reutiliza el S exógeno y lo hace más efectivo.

Influyen en la respuesta clínica al uso S la EG y el uso de corticoides antenatales. A mayor EG, mejor respuesta, existe mayor superficie alveolar con mejor desarrollo de la vasculatura pulmonar, menor inhibición por plasma y neumocitos tipo II maduros que producen mejor S. El uso de corticoides antenatales tiene múltiples efectos en la expresión génica: hay menor mesénquima pulmonar, mayor volumen pulmonar, menor exudado de proteínas al espacio aéreo, aumenta la cantidad de S, ya que mejora la síntesis de novo y su secreción, también mejora la respuesta al S exógeno y hay menor sensibilidad a la inhibición por plasma.

CLASIFICACIÓN DE LOS SURFACTANTES

Existen varios tipos de S exógeno (Tabla 43-1). Se clasifican según origen en tres familias:

- **Surfactantes "naturales"**, derivados de preparados animales, extraídos y purificados con solventes orgánicos. Contienen una concentración de fosfolípidos cercana al 80% y apoproteínas B y C (beractant, calfactant, poractant).
- **Surfactantes artificiales de primera generación** contienen principalmente dipalmitoilfosfatidicolina y carecen de apoproteínas, ya no se producen (ej.: Exosurf®).
- **Surfactantes artificiales o sintéticos de segunda generación** contienen proteínas recombinantes de S o péptidos sintéticos que se asemejan a SP-B y SP-C (lucinactant).

Actualmente, en Chile disponemos de S de origen bovino: beractant (Survanta®) y S de origen porcino poractant (Surfacur®).

En estudios empleando metaanálisis, se ha confirmado la efectividad tanto del S de origen natural como del sintético en el tratamiento de la EMH, ya sea utilizado en forma profiláctica o como rescate. Los metaanálisis, que agrupan a casi 10.000 RN han demostrado una disminución del 40% en las muertes neonatales y del 30% al 60% de los escapes aéreos. La incidencia global de displasia broncopulmonar (DBP) no disminuye, sin embargo, han disminuido las formas más severas de enfermedad, si se ha demostrado disminución del resultado combinado muerte o DBP. Otras morbilidades como

Tabla 43-1. Características de los preparados disponibles de surfactante exógeno y dosis recomendadas

Surfactante	Origen	Fosfolípidos (FL)	Proteínas	Dosis inicial	Repetición dosis
Poractant alfa (Curosurf®, Surfacur®)	Extracto de pulmón porcino triturado usando cromatografía líquido-gel	76 mg/mL de FL El S con > concentración de lípidos)	1 mg/mL (0,45 mg/ml SP-B y 0,59 mg/ml SP-C)	2,5 mL/kg (contiene 190 mg/kg FL)	1,25 mL/kg (95 mg/kg FL) cada 12 h hasta 2 dosis totales
Beractant (Survanta®)	Extracto de pulmón bovino triturado. Suplementado con DPPC, ác. palmítico, tripalmitina	25 mg/mL de FL	< 1 mg/mL (contiene SP-B y SP-C, no especifica cuánta SP-B y 203 µg/mL SP-C)	4 mL/kg (contiene 100 mg/kg FL)	Repetir la misma dosis cada 6 h según sea necesario hasta un total de 4 dosis
Calfactant (Infasurf®)	Lavado de pulmón bovino (novillo), extracción lipídica/ DPPC, colesterol	35 mg/mL de FL	0,7 mg/mL (contiene 0,26 mg/mL SP-B y 0,44 mg/mL de SP-C)	3 mL/kg (contiene 105 mg/kg FL)	3 mL/kg cada 12 h según sea necesario hasta un total de 3 dosis)
Extracto lipídico de surfactante bovino (BLES®)	Extracto del surfactante natural bovino	27 mg/mL de FL	0,2-0,5 mg por mL (contiene SP-B y SP-C) Se remueve proteínas hidrofílicas (SP-A) y selecciona FL hidrofóbico y SP-B y SP-C	5 mL/kg (contiene 135 mg/kg FL)	Repetir la misma dosis según sea necesario hasta un máximo de 4 dosis dentro de los primeros 5 días de vida
Lucinactant (Surfaxin®)	Sintético de 2ª G DPPC/POPG en razón 3:1 Ác palmítico	30 mg/mL Fosfolípidos	Péptido de 21 aá SP-B mimético (sinapultide KL4) 0,862 mg/mL	5,8 mL/kg (174 mg/kg FL)	Hasta 4 dosis en las primeras 48 h de vida, mín cada 6 h

hemorragia intraventricular, *ductus* arterioso, enterocolitis, retinopatía, no parecen afectarse. Puede manifestarse más precozmente el *ductus* arterioso persistente y puede aumentar la incidencia de hemorragia pulmonar al usar surfactante sobre todo en las < 27 semanas. También se ha observado que el S es más efectivo si se ha administrado corticoide prenatal a la madre. Múltiples interrogantes han surgido luego de la introducción de esta terapia. Resumiremos las que nos parecen más relevantes en relación con su empleo en EMH.

COMPARACIÓN ENTRE TIPOS DE S

- Estudios comparativos de S naturales versus S sintéticos de primera generación (Exosurf®), que no posee proteínas. Muestran destete más precoz en los requerimientos de soporte ventilatorio, menor incidencia de neumotórax (35% menos) y menor mortalidad al usar S de origen animal. Esta evidencia condujo a que se dejara de utilizar el S sintético de 1ra generación.
  Un metaanálisis que compara los distintos tipos de S de origen animal usados para tratar o prevenir EMH en prematuros (beractant, poractant y calfactant) no encontró mayor diferencia en escape aéreo, muerte, ni DB, como tampoco el resultado combinado muerte o DBP cuando utilizan una dosis ≤ 100 mg/kg. Sin embargo, aquellos estudios que utilizan una dosis de 200 mg/kg de poractant muestran una mejoría en la oxigenación más rápida y una menor mortalidad respecto del tratamiento con beractant a 100 mg/kg.
- Poractant (Curosurf®) tiene mayor concentración de fosfolípidos por unidad de volumen que los otros S. Esto permite la administración en un volumen 3 veces menor a los otros lo que puede ser mejor tolerado inicialmente. Muchos estudios con este S utilizan dosis iniciales de 200 mg/kg de fosfolípidos y, por lo tanto, también entregan mayor concentración de SP-B. Con ello describen una mejoría en la oxigenación más rápida y una menor mortalidad respecto del tratamiento con Survanta® a 100 mg/kg. Sin embargo, comparaciones con iguales dosis muestran efectividad y mortalidad similar.
- Los nuevos S sintéticos como lucinactant (Surfaxin®) contienen fosfolípidos y el péptido KL4 (serie repetida de licina y leucina), que se asemeja al SP-B. En un estudio multicéntrico internacional (Moya y cols.), su uso en forma profiláctica, demostró ventajas sobre Exosurf® en un menor número de casos de EMH a las 24 h, menor mortalidad por EMH y menos displasia broncopulmonar (DBP). No se evidenciaron diferencias significativas en mortalidad global, neumotórax u otras complicaciones propias del prematuro. El weaning de O_2 y de ventilación

mecánica fue más rápido con Surfaxin®, presentando este último un poco más de efectos adversos durante su administración. Al compararlo con Survanta®, no demostró diferencias en síndrome de dificultad respiratoria (SDR) a las 24 h, pero sí menos muertes por SDR y una leve menor mortalidad a las 36 semanas de EGC. No se observaron diferencias en neumotórax, DBP u otras complicaciones del prematuro. En otro estudio comparativo (Sinha y cols.), no se encontraron diferencias significativas entre Surfaxin® y Curosurf®.

- Una ventaja de los S artificiales es que no tienen el riesgo potencial de provocar alergias u otras manifestaciones posibles del empleo de proteínas naturales extrañas, ni de transmitir potenciales agentes infecciosos ni dependen del recurso animal. Además, no requieren refrigeración.

ESTRATEGIAS DE USO

Profiláctico *versus* de rescate y rescate precoz *versus* tardío:

- En los primeros estudios el empleo profiláctico precoz de S (se intuba y administra al nacer) se asoció a una reducción en mortalidad, ruptura alveolar y a la combinación de muerte y DBP en RN < 30 semanas versus el uso de rescate precoz. Sin embargo, estos estudios se hicieron en una época en que existía poco uso de esteroides prenatales y poco uso de CPAP. Este beneficio ya no se observa en estudios que incorporan el uso de CPAP nasal precoz para manejo de la EMH. Es más, se observó que prematuros que recibieron S profiláctico tienen mayor incidencia de DBP o muerte que los que se estabilizaron en CPAP nasal. No hay diferencia significativa en la incidencia de otras complicaciones como ROP, DAP, LPV, IHV.
- Por otra parte, estudios que comparan rescate precoz versus uso tardío, muestran evidencias de mejor evolución clínica y menor daño por volutrauma en estudios animales.
- En nuestro centro recomendamos comenzar CPAP profiláctico en los < de 1.500 g y usar S de rescate (ver Capítulo 38: *CPAP*). Este rescate debe ser precoz. Habitualmente en nuestro centro si la FiO_2 es > 0,35 pesar de CPAP, ojalá en las primeras 2 h de edad, lo cual mejora la respuesta al S en todos los RN de muy bajo peso al nacer (< 1.500 g y/o < 32 semanas). Metaanálisis han mostrado significativa diferencia en mortalidad, escape aéreo, DBP y muerte o DBP a favor del uso de S precoz versus tardío. La Academia Americana de Pediatría recomienda su uso precoz, y en el consenso Europeo con SDR y FiO_2 > 0,30.

Dosis. Las dosis recomendadas varían de acuerdo a los distintos S, con un rango entre 75 a 200 mg/kg. En el caso de beractant (Survanta®) la dosis recomendada a utilizar es de 100 mg/kg (4 mL/kg) en cada dosis. Si se dispone de Surfacur® se recomieda utilizar una dosis inicial de 200 mg/kg (2,5 mL/kg) y las dosis posteriores de 100 mg/kg (1,25 mL/kg). En EMH dos dosis son suficientes para la mayoría de los casos, sin embargo, algunos RN requerirán solo una dosis y es posible que algunos se beneficien con 1 a 2 dosis extras (no parece necesario más de 4 dosis). El mayor condicionante que determina el número de dosis a requerir es el grado de daño pulmonar, ya que el S es inhibido en la presencia de proteínas del edema pulmonar. El empleo de estrategias que previenen el daño pulmonar probablemente explica el menor número de dosis que se emplea actualmente.

De acuerdo a los metaanálisis en RN con EMH, múltiples dosis resultaron en mayor mejoría en oxigenación y requerimientos ventilatorios, menos riesgo de neumotórax y una tendencia a mejor sobrevida. Mientras que en RN con alto riesgo de SDR, dosis múltiples se asoció con mayor mejoría en oxigenación y requerimientos ventilatorios, menor riesgo de NEC y menor mortalidad.

Recomendamos administrar una segunda dosis de S si 6 h después persiste requerimientos de FiO_2 > 0,30 o relación con/AO_2 < 0,22 ya sea en CPAP o VM. Se recomienda administrar una tercera dosis si 12 h post segunda dosis persiste con FiO_2 > 0,30 o en falla respiratoria. El uso de una cuarta dosis de S queda a criterio de los tratantes, no hay evidencia que muestre beneficios tras una cuarta dosis.

El intervalo entre dosis recomendado también depende del S. En general, es c/12 h, sin embargo, es posible que algunos RN se beneficien con un intervalo más corto, pero no menor de 6 h. Recordemos que el S puede estar siendo inactivado por procesos infecciosos, meconio o sangre.

Administración. Estudios en animales con S marcado muestran una mejor distribución de este con una infusión rápida. El ideal es administrarlo mediante un adaptador del tubo ET, con una abertura lateral. De esa manera no se interrumpe la ventilación. En cuanto a la posición de la cabeza la mantenemos en la línea media, aunque algunos aconsejan cambios de posición durante su administración. Se recomienda mantener un PEEP 4 a 5 cmH_2O durante la administración, y ventilar con discreta mayor PIM para empujar el S y evitar que se bloquee el TET. Esto se puede lograr con el ventilador o utilizando reanimador con pieza en T o bolsa de anestesia con válvula de PEEP.

En cuanto al volumen a administrar, debe ser el suficiente para que se distribuya en los pulmones, pero no se ha determinado el volumen óptimo. En teoría, a mayor volumen mejor distribución según estudios en animales, pero en la práctica con volúmenes grandes y TET pequeños se pueden bloquear y no tolerar bien, por eso esta administración debe ser supervisada por el médico. Algunos prefieren usar S más concentrado como el poractant, ya que al dar menor volumen es mejor tolerada su administración.

Hasta la fecha el S se administra de preferencia vía tubo endotraqueal, que es lo más estudiado y conocido, junto con o seguido de ventilación mecánica (VM). Sin embargo, dado los potenciales efectos dañinos de la VM se están usando en forma creciente formas de administración que evitan su uso

que, a continuación, detallamos especialmente en aquellos niños menos graves.

INSURE (intubación-surfactante-extubación a CPAP). Es una estrategia que ha mostrado tener beneficios. Grandes estudios han mostrado reducción en los días de ventilación mecánica usando INSURE versus CPAP y al analizarlos en conjunto una tendencia casi significativamente estadística a la reducción de muerte o DBP. Hasta el momento, esta es la técnica de elección para administrar S en nuestra red. Sin embargo, tiene la desventaja de que requiere la intubación y al menos un período corto de tiempo en VM, lo que puede inducir injuria pulmonar.

Otras técnicas de administración de surfactante sin intubación:

- **Administración faríngea/intraparto:** un estudio a fines de los años ochenta compara administrar S artificial en bolo faríngeo versus suero fisiológico al nacer, (sin apoyo ventilatorio no invasivo) mostrando reducción de la mortalidad neonatal, la EMH severa y la necesidad de VM. El 2004 otro estudio pequeño estudió administración a la nasofaringe intraparto antes de emerger los hombros de Infasurf® (calfactant) y luego apoyo con CPAP por 48 h, mostró beneficios en rápido *weaning* a aire ambiental sin requerir otra dosis de S o intubación, siendo una alternativa aparentemente segura y simple. Sin embargo, estos estudios son pequeños y no se han replicado, por lo que la evidencia no es suficiente para recomendarlo.
- **Administración vía máscara laríngea:** la máscara laríngea es un dispositivo supraglótico utilizado para administrar VPP por períodos cortos de tiempo, sin intubación. Estudios en modelos animales han mostrado que es factible administrar el S vía máscara laríngea en combinación con CPAP. A pesar de que parte de la dosis se escapa hacia los lados, ya que no hay sello con la laringe, es segura y se ha observado mejoría en oxigenación. Una ventaja es que la instalación de la máscara laríngea es relativamente fácil en manos expertas, además, no requiere premedicación de rutina. Un estudio comparando administración del S vía máscara laríngea + CPAP versus intubación endotraqueal + CPAP con sedación previo al procedimiento, mostró mayor necesidad de VM en el grupo de intubación, pero dado por falla precoz, probablemente asociado con la sedación utilizada en INSURE (morfina). La respuesta a S fue similar en cuanto a reducción de FiO_2 y efectos adversos en ambos grupos. Otro estudio mostró solo beneficio en reducción de FiO_2 transitoria por 12 h, sin diferencia en necesidad de VM. Los efectos adversos reportados son laringoespasmo, hipoxia y bradicardia durante la administración del S, y malposición de la máscara laríngea. Por razones técnicas, no es posible usar esta técnica en pacientes muy pequeños. Se requiere mayor estudio para definir la población óptima para beneficiarse con esta técnica.
- **Administración vía catéter fino:** se han descrito dos métodos. El primero desarrollado en Alemania denominado LISA (*Less invasive Surfactant Administration*). Utiliza un catéter delgado semi flexible (habitualmente una cánula venosa), o una sonda nasogástrica y se administra S intratraqueal a través de él bajo visión laringoscópica ayudado con una pinza Magill combinado con CPAP nasal (Göpel, *et al*) El segundo, desarrollada en Australia (Dargaville, *et al*), ocupa un catéter fino, más rígido bajo laringoscopia, pero sin pinza y se denominó MIST (*Minimally Invasive Surfactant Treatment*). Un estudio controlado comparó la administración de S vía LISA versus intubación en 220 prematuros de 26 a 28 semanas EG, con una menor necesidad de VM en los tratados. Otro estudio comparo LISA versus INSURE en 200 RN < 32 semanas y se describe una reducción de la necesidad de VM a las 72 h y una menor incidencia de DBP en el grupo de intervención. En otro estudio controlado comparando LISA versus intubación en RN 23 a 27 semanas EG se encontró, menor requerimientos de VM, menos escape aéreo y menor HIC severa. En estudio con MIST se encontró una reducción en necesidad de intubación y menor requerimiento de oxígeno, en RN 25 a 28 semanas EG, pero sin diferencias en DBP. En un metaanálisis de LISA del 2014, se encontró menor requerimiento de VM, pero no en DBP. En un metaanálisis del 2016, evaluando todos los métodos de administración no invasiva de surfactante (LIST = *Less Invasive Surfactant Therapy*) y en un metaanálisis de LISA del 2017, al comparar la administración no invasiva versus la administración de S vía intubación, se encontró una disminución en VM, DBP y DBP/muerte en los primeros. Sin embargo, los grupos controles son disimiles, no todos emplearon INSURE. En cuanto a seguridad, no se ha mostrado mayor incidencia de apnea y bradicardia en comparación con el manejo estándar, pero sí mayor reflujo de S vía catéter fino. Pensamos que se requiere de más estudios controlados para determinar la efectividad de estas terapias. En la actualidad, hay varios en desarrollo.
- **Surfactante aerosolizado:** esta opción es muy atractiva, ya que es realmente un método no invasivo, no hay manipulación de la vía aérea y su aplicación es independiente de la experiencia del terapeuta. Esta técnica se está estudiando desde hace varios años (fines de los noventa) y ha sido difícil lograr una buena aerosolización de las partículas de S que permita una buena llegada al alvéolo. Está pendiente aún determinar el nebulizador más adecuado, la interfase óptima para la ventilación no invasiva, el tipo de S y dosis a utilizar y la población que se vería más beneficiada. Recientemente, se han reportado estudios pilotos promisorios con un nuevo nebulizador y de uso de lucinactant inhalado (AEROSURF®), con el cual existe un estudios controlado en curso, por lo que esperamos sus resultados.

EFECTOS LATERALES ADVERSOS

- El único de importancia clínica descrito hasta ahora es que aumenta en el 40% el riesgo de que se presente una hemorragia pulmonar (Capítulo 32: *Hemorragia pulmonar*).
- Se han observado alteraciones en la función inmunomodulatoria producidas por la administración de S, pero aparentemente sin efectos clínicos demostrables.
- Durante su administración puede producir eventos agudos como desaturación.

CUIDADOS DEL RN QUE RECIBE S

Se refieren especialmente al manejo de la VM, ya que puede ocurrir que el niño disminuya rápidamente sus requerimientos ventilatorios y de O_2 con rápida mejoría de la distensibilidad pulmonar. Con frecuencia es posible observar que el RN se encuentra con signos de una sobredistensión pulmonar por exceso de presiones del ventilador. Es recomendable mantener un PEEP no inferior a 4 a 5 cm, ya que se ha descrito que puede caer en forma brusca la presión pulmonar post S, y eso podría contribuir a un *shunt* ductal de izquierda a derecha y, tal vez, preceder a una hemorragia pulmonar. Para el S artificial parece más crítico que se establezca un PEEP. Además, está dentro de las estrategias protectoras de daño pulmonar lo que favorece que el S no sea inhibido.

SURFACTANTE Y OTRAS PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS DEL RECIÉN NACIDO

La administración de S ha sido planteada como una alternativa terapéutica para el RN de término o cercano al término con insuficiencia respiratoria y que requiere ventilación mecánica. En este grupo de RN, las causas más frecuentes de insuficiencia respiratoria son: síndrome aspirativo meconial (SAM), bronconeumonía o sepsis neonatal y síndrome de dificultad respiratoria (SDR). También se ha planteado su administración en la hernia diafragmática (Capítulo 65: *Hernia diafragmática congénita*), y en hemorragia pulmonar (Capítulo 32: *Hemorragia pulmonar*). La administración de S, en estos casos, se fundamenta en que la patogenia de estas enfermedades involucra una respuesta inflamatoria pulmonar caracterizada por la presencia de edema pulmonar con extravasación de proteínas séricas al espacio alveolar, producto del aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar y activación de células inflamatorias con la consiguiente liberación de proteasas y radicales libres, que alteran los componentes proteicos o lipídicos del S y lo inactivan. En el SAM, la fracción hidrofóbica cloroformosoluble del meconio es un potente inhibidor de la función del S. Tanto *in vitro* como *in vivo*, el meconio inhibe al S (efecto dosis dependiente). Al administrar S en altas concentraciones, este puede superar el efecto del meconio.

Existen múltiples estudios tratando de determinar qué tipo de S, dosis, forma y momento de administración de este tendrían los mejores resultados. *In vitro*, los S artificiales de segunda generación son más resistentes a la acción del meconio que los naturales. Su administración en bolos se asocia con mejoría en las propiedades mecánicas, intercambio gaseoso, inflamación pulmonar e histología pulmonar, y aunque la mortalidad no mejora, disminuye la necesidad de ECMO y reduce el riesgo de neumotórax. Para una respuesta satisfactoria, se sugiere administrar varios bolos, repetidos cada 6 h. También su uso en ECMO reduciría la duración del ECMO. El uso de lavados con S diluido (dosis de 15 mL/kg en alícuotas de 2 mL) permitiría, además, la remoción del meconio y sustancias inflamatorias, lo que sería beneficioso para mejorar la oxigenación y acortar la duración de la ventilación mecánica, sin embargo, su administración puede producir hipoxemia e hipotensión. La administración precoz, cuando el índice de oxigenación sea de 15 a 22, sería más efectiva. Existen otros estudios en que han adicionado polímeros a S para aumentar su resistencia a la inhibición, mejorando así la oxigenación y distensibilidad pulmonar.

SDR en prematuros tardíos. Aunque el SDR es raro en prematuros más grandes (alrededor del 8% de los RN entre 34 y 36 semanas), se debe considerar que este grupo constituye el 75% de todos los prematuros. Es más frecuente en nacidos por cesárea electiva e hijos de madres diabéticas, y estaría asociado con un déficit de S entre otras causas. Por lo general, se indica si fracasa el CPAP y el RN requiere VM.

Neumonía bacteriana. Puede afectar las funciones del S por inactivación de este secundaria a componentes de sangre y proteínas plasmáticas que ocupan el espacio alveolar, bacterias que inducen la producción de fosfolipasas y daño directo del epitelio alveolar. Por otro lado, el déficit de S puede empeorar el proceso infeccioso. La administración precoz de S en altas dosis en modelos animales, previene la proliferación bacteriana y mejora la función pulmonar y la oxigenación. Las propiedades antibacterianas de las apoproteínas A y D jugarían un papel que aún debe ser evaluado. En un estudio retrospectivo en RN prematuros y de término con SDR asociada con sepsis por SGB, la administración de S disminuyó los requerimientos ventilatorios, de oxígeno y la necesidad de ECMO. En un estudio randomizado pequeño de terapia de rescate con S, el subgrupo de pacientes con sepsis mostró mejoría en la oxigenación y menor necesidad de ECMO versus el grupo control. RN con neumonía/sepsis que reciben S de rescate también han demostrado mejor intercambio gaseoso versus los que no reciben S. Se dispone de estudios pequeños, evidencia limitada.

Hemorragia pulmonar. Representa la forma más severa de edema pulmonar. La hemoglobina, el plasma y fibrinógeno son potentes inhibidores del S. Esto se puede revertir usando altas concentraciones de S y su administración ha mostrado una mejoría en el índice de oxigenación y distensibilidad pulmonar; sin embargo, los beneficios de su uso todavía están poco claros y es controversial. Existen solo unos pocos reportes retrospectivos observacionales que documentan los beneficios de esta terapia y falta aún determinar la magnitud de estos beneficios.

Hernia diafragmática congénita. Existen varios estudios en animales que sugieren inmadurez y déficit de S asociados con hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar. La administración de S mejoraría la oxigenación, distensibilidad y perfusión pulmonar, sin embargo, datos en RN con hernia diafragmática congénita no demuestran un claro déficit de S. Sin embargo, en una gran serie de pacientes con HDC tratados con S no hubo buenos resultados, por el contrario, la necesidad de ECMO, la incidencia de enfermedad pulmonar crónica, y mortalidad aumentaron con la administración de S. No se recomienda su uso en manejo inicial de HDC, por el contrario, existe una alta probabilidad de que en etapa aguda desencadene una crisis de hipertensión pulmonar severa y mayor compromiso de oxigenación. Se utiliza, con buenos resultados, para facilitar el reclutamiento pulmonar en pacientes con HDC en ECMO, prolongado en etapa de destete de respirador.

USO EN RNT CON FALLA RESPIRATORIA HIPÓXICA

Globalmente, los estudios clínicos en RN de término con insuficiencia respiratoria secundaria a las patologías descritas muestran una mejoría en los parámetros gasométricos después de la administración de S, una disminución en la necesidad de recurrir a ECMO como terapia de rescate y en aquellos que han requerido ECMO, la administración de S acelera la recuperación pulmonar y acorta la duración del ECMO. La dosis de S recomendada para estos pacientes es de 100 mg/kg a 150 mg/kg de fosfolípidos vía endotraqueal en bolo. Nuestra recomendación, basada en el estudio de Lotze y cols., que es el estudio publicado con el mayor número de pacientes, es la administración de 100 mg/kg de fosfolípidos por dosis cada 6 h hasta por 4 dosis si el paciente persiste intubado. En el RN inestable con hipertensión pulmonar severa, se debe ser muy cuidadoso con la indicación de S, ya que puede producir una descompensación aguda al administrarlo al desaturar. Asimismo, algunos RN con estas patologías no responden bien al S y en esos casos parece de sentido común no insistir con nuevas dosis. Recientemente, se realizó en nuestro país un estudio multicéntrico randomizado doble ciego controlado por placebo que comparó el uso precoz (< 72 h) y combinado de S exógeno + óxido nítrico inhalado (NOi) en RN con falla respiratoria hipóxica versus NOi por sí solo para prevenir la falla hipóxica severa (IO > 40). El grupo S + NOi tuvo significativa menor progresión a falla hipóxica severa (24% versus 50%) y una disminución significativa del resultado combinado necesidad de ECMO o muerte.

Displasia broncopulmonar. Existe poca evidencia de que la administración de S en pacientes con DBP que presentan episodios de descompensación mejore los resultados pulmonares. El estudio TOLSURF estudió uso de S tardío (hasta 5 dosis) y óxido nítrico versus óxido nítrico solo en pacientes PreT < = 28 semanas con alto riesgo de DBP que permanecían intubados a las 2 semanas de vida. No se observó diferencia en el resultado primario sobrevida sin DBP a las 36 sem EGC, pero el seguimiento al año de edad corregida se observó menor necesidad de soporte respiratorio en domicilio y una posible disminución en la morbilidad pulmonar persistente.

Perspectivas futuras

La terapia con S se ha consolidado como estándar de tratamiento del prematuro con SDR y es comprobadamente efectiva. El ideal sería lograr sintetizar un S que fuera comprobadamente útil, y pudiera ser fabricado en gran escala y a un precio razonable. Ojalá se demuestre que algún método de administración no invasiva pueda ser tan eficiente como por intubación.

En relación con el déficit congénito de SP-B la esperanza sigue siendo lo que pueda ofrecer a futuro la terapia génica, mientras en contados centros ensayan el trasplante pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2017; 102(1):F17-F23.

Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; Issue 8. Art. No.: CD000144.

Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; Issue 1.

Ballard R, Keller R *et al.* Randomized Trial of Late Surfactant Treatment in Ventilated Preterm Infants Receiving Inhaled Nitric Oxide. J Pediatr 2016; 168:23-29.

Dargaville PA, Aiyappan A, de Paoli AG *et al.* Minimally invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2013; 98:F122-F126.

Engle WA. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. Pediatrics 2008; 121(2):419-432.

Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R *et al.* Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. Arch Argent Pediatr 2010; 108(5):393-400.

Finer NN. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010; 362 (21): 1970-79.

Gopel W, Kribs A, Ziegler A *et al.* German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2011; 378(9803): 1627-34.

Gopel W, Kribs A, Hartel C *et al.* Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. Acta Paediatr 2015; 104:241-246.

González A, Bancalari A, Osorio W *et al.* "Early use of combined inhaled nitric oxide and surfactant in the treatment of newborns with hypoxemic

respiratory failure: A randomized controlled trial". Pediatric Academic Societies Annual Meeting 2014. Vancouver, Canada. Abstract publication number: E-PAS2014.4680.3.

Guttentag S, Foster C. Update in Surfactant Therapy. Neoreviews 2011; 12:e625.

Halliday H. History of Surfactant from 1980. Biol Neonate 2005; 87:317-322.

Jobe A. Pharmacology review: why surfactant works for respiratory distress syndrome. Neoreviews 2006; 7:e95.

Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE *et al.* Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. Pediatrics 2013; 131:e502-e509.53.

Keller R, Eichwald L, Hibbs A *et al.* The Randomized, Controlled Trial of Late Surfactant: Effects on Respiratory outcomes at 1-Year Corrected Age. J Pediatr 2017; 183:19-25.

Kribs A, Roll C, Göpel W *et al.* Nonintubated surfactant application versus conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2015; 169:723-30.

Kribs A. Minimally Invasive Surfactant Therapy and Noninvasive Respiratory Support. Clin Perinatol 2016; 43:755-71.

Lacaze-Masmonteil T. Expanded use of surfactant therapy in newborns. Clin Perinatol 2007; 34(1):179-89.

Logan J, Mova F. Animal-derived surfactants for the treatment and prevention of neonatal respiratory distress syndrome: summary of clinical trials. Therap Clin Risk Management 2009; 5:251-60.

Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI *et al.* Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. J Pediatr 1998; 132:40.

MacIntyre NR. Surfactant and the ARDS. Semin Respir Crit Care Med 1995; 47.

Milet MB, Mena P, Pérez H, Espinoza T. Déficit congénito de proteína de surfactante. Caso Clínico. Rev Chil Pediatr 2016; 87(6):500-03.

More K, Sakhuja P, Shah P. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants. A Meta-narrative Review. JAMA Pediatr 2014; 168(10):901-908.

Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E *et al.* A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. Pediatrics 2005; 115(4):1018-29.

Obladen M. History of surfactant up to 1980. Biol Neonate 2005; 87:308–316.

Osiris Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant: The judgement of OSIRIS. Lancet 1992; 340:1363.

Paris E, Tapia JL, Cifuentes J *et al.* Uso de surfactante artificial en el SDRA en niños. XV Jornadas Chilenas de Pediatría, 1993.

Polin R, Carlo W. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics 2014; 133:156-163.

Pinheiro JM, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. J Perinatol 2016; 36(3):196-201.

Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3.

Sandri F. Prophylactic or early selective surfactant combined with CPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010; 125(6):e1402-09.

Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F *et al.* Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present and future. Pediatr Res 2017; 81(1): 240-48.

Sweet D *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update. Neonatology 2017; 111:107-25.

Tapia JL, Oto MA, Ramírez R *et al.* Terapia con surfactante exógeno en recién nacidos con EMH. Rev Chil Pediatr 1994; 65:137.

Trembath A. Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants. J Pediatr 2013; 163(4):955-960.e1.

Walsh B Daigle B. AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant replacement therapy 2013. Respir Care 2013; 58(2):367-75.

Wright JR. Inmunomodulatory functions of surfactant. Physiol Rev 1997; 77:931.

ÓXIDO NÍTRICO INHALATORIO

A. González M. • A. Toso M.

44

El descubrimiento del óxido nítrico (NO) como mediador biológico hace 20 años ha estimulado la investigación de su metabolismo, funciones y aplicación clínica en amplias áreas de la Medicina. En el campo de la Neonatología se ha investigado el rol que juega en la transición circulatoria perinatal y su uso terapéutico en la hipertensión pulmonar persistente (HPP). Al ser usado en forma inhalatoria tiene un efecto vasodilatador selectivo en la circulación pulmonar. Actualmente el óxido nítrico inhalatorio (NOi) es parte del arsenal terapéutico disponible en patología pulmonar grave del recién nacido. Nos hemos acercado a definir en qué pacientes genera un beneficio y los riesgos a los que nos enfrentamos con su uso, pero aún es necesario profundizar más en sus indicaciones y consecuencias a mediano y largo plazo.

FISIOLOGÍA

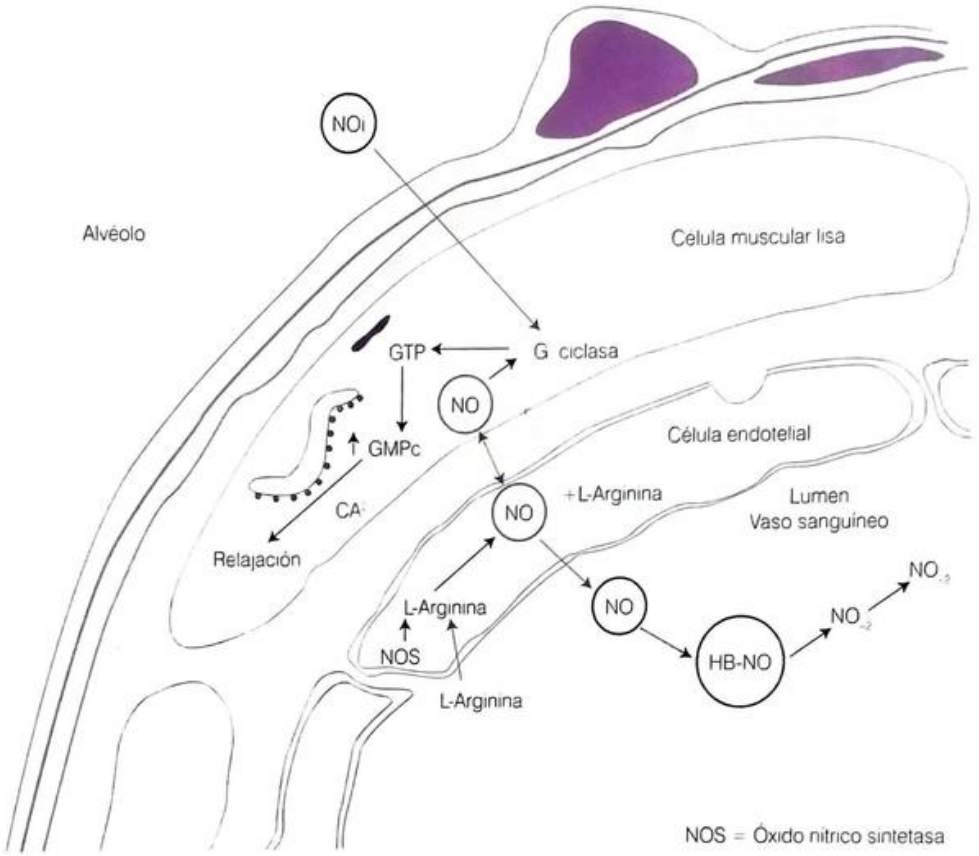
En 1987, Furchgott y Zawadski reportaron que la vasodilatación inducida por acetilcolina dependía de la presencia de un endotelio intacto, efecto que atribuyeron a un factor relajador derivado del endotelio (EDRF). Posteriormente, se descubrió que el EDRF era el NO, el cual es producido en el endotelio a partir de L-arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). El NO fácilmente difunde desde el endotelio al músculo liso vascular donde interactúa con la enzima guanilato ciclasa, que produce un aumento del guanosin monofosfato cíclico (GMPc) en la célula muscular lisa y una relajación subsecuente de ella (Figura 44-1). La vida media del NO es muy corta *in vivo*, ya que al entrar al torrente sanguíneo, debido a una afinidad muy alta con la hemoglobina, se inactiva por oxidación a nitrito.

El NO cumple varios roles fisiológicos en distintos sistemas del organismo. En cada uno de los sistemas en que actúa el NO, la especificidad de sus acciones están definidas por las enzimas NOS de las células donde se producen. Estas NOS se clasifican en dos formas:

1. **NOS constitutiva.** Se encuentra en el endotelio, neuronas, plaquetas, médula suprarrenal y mácula densa del riñón. La NOS endotelial regula las funciones del NO en el área cardiovascular, que son: vasodilatación, inhibición de la función plaquetaria y regulación de la proliferación celular de los músculos lisos vasculares. La NOS neuronal se encuentra en células del sistema nervioso donde el NO tiene funciones como neurotransmisor, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.
2. **NOS inducible.** Se genera en ciertas condiciones patológicas en los macrófagos, hepatocitos, epitelio de la vía aérea y células musculares lisas. Esta es una NOS "inmunológica" cuya producción es inducida por las toxinas bacterianas y diversas citoquinas. En este caso, el NO produce muerte de microorganismos y células tumorales.

La enzima que interesa para la regulación de la circulación perinatal es la NOS endotelial. Al usar el inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa L-NAME, Abman y cols. (1990) demostraron que el NO juega un rol muy importante en la caída de la presión de la arteria pulmonar en la transición de la circulación fetal a la neonatal después de nacer. El NO regula la proliferación de las células musculares lisas vasculares, por lo que deficiencias en su síntesis puede determinar una proliferación muscular anormal. Su déficit, tanto prenatal como posnatal, altera la formación de la vasculatura pulmonar y favorece su remodelamiento, favoreciendo la hipertensión pulmonar y finalmente el daño pulmonar crónico. Diversos estudios en modelos animales e iniciales en RN se encuentran estudiando la vasculatura pulmonar y los efectos que provoca el favorecer la producción de NO en el tejido vascular pulmonar. Kattan y cols. demostraron mayor desarrollo vascular pulmonar en un modelo de ratas con hernia diafragmática inducidas por nitrofen, que fueron expuestas a inhibidores de la fosfodiesterasa-5 durante el embarazo para favorecer la vía del NO endotelial. Esto refuerza la importancia del NO como vasodilatador pulmonar en forma aguda como también el efecto a largo plazo que tendría en el desarrollo de la vasculatura pulmonar y su remodelación.

Figura 44-1. Esquema del metabolismo del óxido nítrico en el pulmón. El NO es producido en la célula endotelial a partir de L-arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). Luego, difunde a la célula muscular lisa vecina donde interactúa con la enzima guanilato ciclasa (GC), aumentando el GMP cíclico que produce vasodilatación. Al pasar al torrente sanguíneo se inactiva por unión a hemoglobina (Hb). Si se administrase por inhalatoria (NOi) llega directamente a la célula muscular lisa. Adaptado de: Roberts J y Shaul P, 1993.



ÓXIDO NÍTRICO INHALATORIO (NOi)

Estudios en animales y luego en humanos han demostrado que el óxido nítrico exógeno puede ser administrado por inhalación, el cual del mismo modo que el NO endógeno, difunde directamente al músculo liso vascular pulmonar produciendo vasodilatación. Debido a su rápida inactivación en presencia de hemoglobina, este efecto vasodilatador está limitado a los vasos pulmonares expuestos, con mínimos efectos en la circulación sistémica (Figura 44-1). Por otra parte, mejora la relación ventilación perfusión, ya que esta vasodilatación ocurre preferentemente en aquellos alvéolos bien ventilados. En modelos animales de hipertensión pulmonar persistente neonatal y en estudios en RN con HPP el NOi demostró producir una vasodilatación selectiva de la vasculatura pulmonar.

Estudios clínicos

RN cercanos a término con falla respiratoria hipóxica y/o HPP. En 1992 Roberts y cols. y Kinsella y cols. fueron los primeros en reportar el uso exitoso de NOi con importantes mejorías en la oxigenación en algunos RN con hipertensión pulmonar severa que no habían respondido a terapia convencional y cumplían los criterios para entrar en membrana de circulación extracorpórea (ECMO). Estos estudios fueron seguidos por varios estudios controlados randomizados que han demostrado la utilidad del uso de NOi en RN con falla respiratoria hipóxica e HPP, disminuyendo significativamente los requerimientos de ECMO y mortalidad por este síndrome. Entre estos estudios destacan dos grandes estudios multicéntricos con gran número de pacientes a pesar de lo complejo y relativamente poco frecuente de esta complicación: el estudio del Grupo NINOS y el estudio del grupo liderado por Clark, ambos realizados en RN cercanos a término con falla respiratoria hipóxica con índice de oxigenación ≥ 25. En ambos se usó una dosis inicial de 20 partes por millón y ECMO se usó como rescate cuando NOi fallaba. Ambos estudios mostraron claramente una mejoría en la oxigenación de los pacientes tratados, disminución del requerimiento de ECMO y de la presencia del *outcome* combinado necesidad de ECMO o muerte. Sobre la base de ellos, la FDA aprobó el uso de NOi en RN con falla respiratoria hipóxica.

Barrington KJ, Finer N y cols., publicaron recientemente un nuevo metaanálisis *Cochrane* que analizó los efectos del NOi en RN nacidos cercanos a término con falla respiratoria hipóxica. Ellos seleccionaron 17 estudios que incluían los

2 estudios ya mencionados, que compararon el uso de NOi versus placebo en RN con falla respiratoria hipóxica definida por un índice de oxigenación (IO) > 25. Ellos concluyen que el uso de NOi mejora la oxigenación y aumenta la posibilidad de sobrevivir sin necesidad de ECMO. Si bien hubo una significativa disminución del resultado combinado muerte o requerimiento de ECMO con buena calidad de evidencia, al desglosar este resultado se puede ver que esta disminución es principalmente secundaria a una reducción en uso de ECMO (NNT 5,3). La mortalidad por separada no se vio afectada.

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con hernia diafragmática congénita (HDC) no se observa beneficio en los resultados de muerte o requerimientos de ECMO en forma individual o combinados. Más aún, reportan una fuerte tendencia a mayor requerimiento de ECMO en pacientes con HDC que utilizaron NOi (RR: 1,27; IC 95%: 1,0-1,62). Esto se podría explicar al compromiso en la función ventricular izquierda que muchas veces presentan estos pacientes durante las primeras horas de vida. Dado esto la *American Heart Association* y la *American Thoracic Society* (2015) recomiendan precaución con el uso de NOi en pacientes con HDC y sospecha de alteración de la función del ventrículo izquierdo.

Respecto de la dosis inicial de tratamiento, se define como 20 ppm como la dosis inicial más beneficiosa con menores efectos adversos. En el seguimiento no se observaron diferencias en discapacidad a los 18 a 24 meses entre los sobrevivientes. De acuerdo a esto, hay un gran nivel de evidencia que avala el uso de NOi en RN cercanos a término con falla respiratoria severa con diminución en muerte y/o requerimientos de ECMO (la Tabla 44-1 resume los principales resultados del

Tabla 44-1. Resumen principales resultados de metaanálisis de 17 estudios que evalúan tratamiento con NOi versus placebo en RN cercanos a término con falla respiratoria hipóxica

	Estudios	N° niños	RR	IC 95%	Evidencia
Muerte o ECMO	8	859	0,66	(0.57-0.77)	Alta ⊕⊕⊕⊕
Muerte o ECMO (HDC)	2	84	1,09	(0,95-1,26)	Moderada ⊕⊕
Muerte al alta	8	860	0,89	(0,60-1,31)	Alta ⊕⊕⊕
Muerte al alta (HDC)	2	84	1,20	(0.74-1.96)	Moderada ⊕⊕
ECMO al alta	7	815	0,6	(0,50-0,71)	Alta ⊕⊕⊕⊕
ECMO al alta (HDC)	2	84	1,27	(1,00-1,62)	Moderada ⊕⊕⊕
Discapacidad 18-24 meses	2	301	0,97	(0.66-1.44)	Baja ⊕⊕

RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza.
Adaptado de: Barrington K y cols. 2017.

Tabla 44-2. Posibles mecanismos que explican respuesta variable al NOi

Patología asociada con la HPP: • Enfermedades con volumen pulmonar bajo o colapso pulmonar (SDR, BNM, etc.): la respuesta al NOi mejora al reclutar volumen (VAFO, surfactante) • Menor desarrollo de la vasculatura pulmonar (hipoplasia pulmonar): en ellas la HPP es por menor diámetro y número de vasos y no por constricción
Tiempo y severidad de la enfermedad: • Hipoxia prolongada provoca cambios estructurales en vasculatura pulmonar y daño a otros órganos: pulmón y corazón
Grave disfunción cardiovascular: • Hipotensión y disfunción VI favorecen cortocircuitos de derecha a izquierda
Administración NOi: • Dosis y duración del tratamiento • Inactivación (entrada lejos del paciente)
Alteraciones en metabolismo del NOi: • ↓ cNOS • ↓ Guanilato ciclasa • Alteraciones de la actividad de fosfodiesterasas

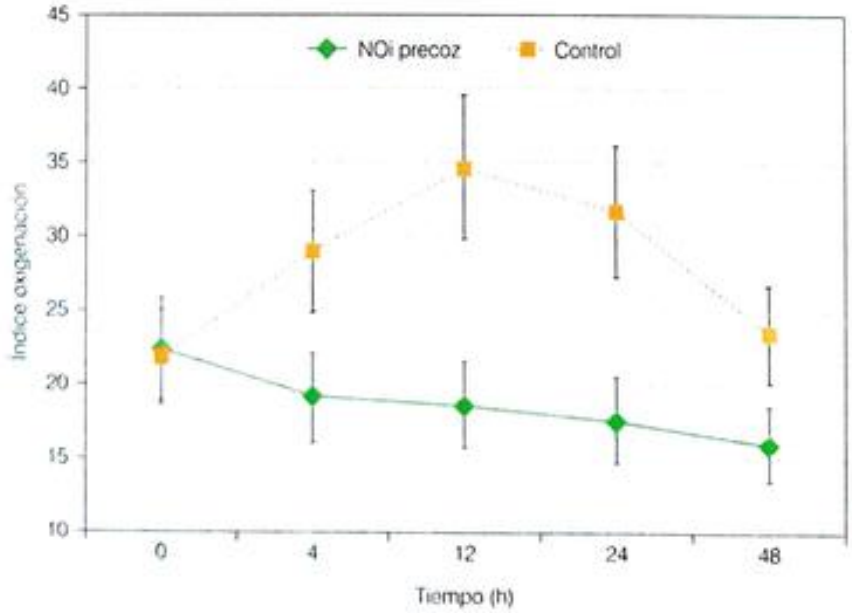
metaanálisis). Si bien aún hay que aclarar si hay beneficio respecto de la combinación de terapias inhalatorias (NOi + VAFO - surfactante, prostaciclinas inhalatorias) o sistémicas (inhibidores de PDE-5/PDE-3/ET1-2) o el uso precoz, la evidencia es tan categórica que la comparación de grupos que utilicen NOi versus placebo ya no es aceptable en este grupo de pacientes.

Sin embargo, no todos los niños con HPP responden al NOi. En la mayoría de los estudios la tasa de respuesta es cercana al 50% y al 60%. Un resumen de las causas que pueden explicar que algunos RN no respondan está en la Tabla 44-2. Existen varios factores determinantes en el tipo de respuesta, entre ellos, el más importante es el tipo de patología que produce la HPP. Aquellos niños con HPP secundaria a hipoplasia pulmonar como en la hernia diafragmática congénita, la respuesta es menor, probablemente debido a que en ellos la HPP se debe a menor desarrollo de los vasos pulmonares y no a una vasoconstricción de ellos.

Uso combinado VAFO + NOi. En algunos pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar severa se ha observado menor respuesta al NOi, probablemente porque el NOi no puede alcanzar el sitio terminal pulmonar donde la vasoconstricción pulmonar ocurre. Kinsella y cols., en otro gran estudio multicéntrico, prospectivo y controlado, randomizaron a 205 RN con HPP a NOi con ventilación convencional versus ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO), aquellos fallaban estas terapias se cruzaban (recibían la otra) y cuando habían fallado ambas por separado usaban la combinación VAFO + NOi. Ellos encontraron que el uso combinado VAFO+NOi fue significativamente mejor que las terapias por separado, en especial en aquellos pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar. Esto probablemente se debe a que la VAFO permite un mayor reclutamiento alveolar, lo que mejora la llegada de NOi al alvéolo y vasos pulmonares.

Uso precoz de NOi. Otro factor importante es el tiempo de evolución de la enfermedad, ya que lo característico es una progresión hacia el deterioro. Esto debido a que a mayor tiempo de hipoxemia se producen cambios estructurales en la vasculatura pulmonar, que la hacen menos sensible a los efectos de los vasodilatadores. Por otra parte, la hipoxia prolongada produce daño en otros órganos como miocardio y en el parénquima pulmonar, que contribuyen al deterioro clínico de estos pacientes y puede explicar la menor respuesta al NOi en pacientes referidos que llegan más tardíamente y en peores condiciones. Por estos motivos, es razonable preguntarse si su uso más precoz mejora la evolución de la enfermedad. En un estudio prospectivo y randomizado realizado en forma colaborativa en las unidades de Neonatología del Hospital Clínico de la Universidad Católica y en del Hospital Sótero del Río se comparamos el uso precoz (IO 10-30) con su uso convencional tardío (IO > 40). El grupo tratado con NOi precoz demostró una mejoría significativa en la oxigenación (Figura 44-2) y un menor porcentaje de RN llegó a insuficiencia respiratoria grave (IO > 40). Konduri y cols., en un gran estudio multicéntrico randomizado y controlado, vieron que el uso precoz de NOi en cerca de 300 RN con falla respiratoria hipóxica moderada (IO entre 15 y 25) mejoró la oxigenación y disminuyó la progresión hacia falla respiratoria severa (IO > 40) comparado con usar NOi en forma estándar cuando el IO > 25. Sin embargo la incidencia de ECMO o muerte

Figura 44-2. Cambio en índice de oxigenación en el tiempo. Aquellos RN tratados con NOi precoz tuvieron una significativa mejoría, en cambio, los RN del grupo control los IO permanecieron significativamente más elevados luego del basal (* = p < 0,01). Adaptado de: González A y cols., 2010.



no fue significativamente distinta. Es destacable que en este estudio la incidencia de ECMO/muerte fue mucho menor que la observada en los estudios controlados previos que reclutaron RN con enfermedad más grave. Además existía muy poca diferencia entre los grupos, ya que el IO de ingreso promedio fue cercano a 20 y los RN del grupo control recibían NOi si alcanzaban un IO de 25, lo que puede explicar el menor efecto en ECMO o muerte. En un subanálisis de los niños con IO entre 15 y 20 hubo una tendencia al menor uso de ECMO con NOi precoz (10% versus 18%, p = 0,12) y un menor riesgo de presentar ECMO/muerte (OR 0,25; IC95%: 0,08-0,67; p = 0,01).

En el metaanálisis *Cochrane* 2017 se analiza el uso precoz de NOi en pacientes de moderada gravedad. Allí no se demostraron beneficios claros con el inicio una terapia precoz (IO < 25) versus a los pacientes donde se inició terapia luego del deterioro clínico (IO > 25). Si bien los pacientes que recibieron NOi precoz disminuyeron la progresión de la enfermedad severa (RR 0,66; IC 0,55-0,79), esto no disminuyó su mortalidad ni los requerimientos de ECMO. Sin embargo, la evidencia es moderada, ya que los estudios son pequeños con la excepción del estudio de Konduri que tiene las limitaciones ya mencionadas. El seguimiento a largo plazo de los RN tratados con NOi precoz versus convencional no demostró diferencias en discapacidad a los 18 a 24 meses. Por lo tanto, ellos concluyen que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso precoz de NOi en RN con falla respiratoria moderada (IO < 25).

Uso combinado NOi + surfactante. Similarmente a lo observado con VAFO en el estudio de Kinsella, en que su uso combinado con NOi tuvo una significativa mejor respuesta, por lo que el uso combinado de surfactante + NOi puede tener un efecto aditivo. Al mejorar el volumen pulmonar el surfactante facilitaría la llegada de NOi al alvéolo y vasos pulmonares y así aumentar la respuesta vasodilatadora. En un subanálisis *post hoc* del estudio de Konduri, aquellos niños que tenían enfermedad parenquimatosa pulmonar (SAM, SDR o neumonía) y usaron surfactante previo a alcanzar el IO de 15 a 25 en que se enrolaron para tratarse con NOi, tuvieron 3 veces menos necesidad de ECMO/muerte comparados con los que no recibieron (p < 0,01). Recientemente, se realizó en nuestro país un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado por placebo que comparó el uso precoz (< 72 h) y combinado de surfactante exógeno + NOi en 100 RN con falla respiratoria hipóxica moderada (IO > 20) versus NOi por sí solo para prevenir la falla hipóxica severa (IO > 40). El grupo tratado con surfactante + NOi tuvo significativa menor progresión a falla hipóxica severa (24% versus 50%) y una disminución significativa del resultado combinado necesidad de ECMO o muerte.

Óxido nítrico en prematuros. Los RNPT pueden desarrollar insuficiencia respiratoria por causas diferentes a los RNT; sin embargo, la hipertensión pulmonar también puede asociarse y complicar la evolución de estas patologías. Los riesgos asociados también son distintos, apareciendo la hemorragia cerebral y el compromiso neurológico como un factor importante a considerar cuando se utilizan las terapias existentes. En RNT con HPP, el NOi produce vasodilatación pulmonar, aumentado la oxigenación y disminuyendo la necesidad de ECMO. Algunos estudios iniciales mostraron que en RN prematuros el uso de NOi podría mejorar la oxigenación en casos de falla respiratoria severa y DBP, sugiriendo, además, que su uso precoz podría disminuir el daño pulmonar. En estudios realizados en modelos animales, el uso NOi disminuye la inflamación, mejora la función de surfactante, atenúa el daño por hiperoxia y promueve el crecimiento pulmonar, mecanismos que podrían explicar otros efectos del NOi. Más de diez estudios sucesivos en RNPT han intentado evaluar los beneficios y riesgos de su uso.

Kinsella y Ballard lideraron dos grandes estudios multicéntricos controlados de uso de NOi en prematuros con pesos entre 500 y 1.250 g en riesgo de daño pulmonar y cerebral. Ambos estudios randomizados utilizaron NOi por períodos largos. El estudio de Kinsella y cols. incluyó 793 RNPT menores de 34 semanas conectados a VM por falla respiratoria y compararon uso de NOi a dosis bajas (5 ppm) versus placebo durante 21 días o hasta la extubación. En globo, no hubo efecto en disminuir mortalidad o DBP. Sin embargo, en el subgrupo de RNPT entre 1.000 y 1.250 g el uso de NOi se asoció con una menor incidencia de DBP y, además, hubo una disminución del daño cerebral (hemorragia intracraneana, leucomalacia periventricular y ventriculomegalia) sin aumentar hemorragia pulmonar ni otros efectos adversos. Ellos creen que los beneficios del NOi a bajas dosis a nivel pulmonar se deberían a su efecto vasoactivo, antinflamatorio (disminución en la acumulación de neutrófilos, estrés oxidativo, producción de citoquinas y de apoptosis). Su efecto neuroprotector podría ser modulado por células provenientes de la circulación pulmonar (monocitos, neutrófilos y plaquetas) y/o por efecto a distancia del NO o sus metabolitos. Ballard y cols. administraron NOi a 588 RNPT < 1.250 g en soporte ventilatorio entre el 7mo y 21er día de vida, partiendo con 20 ppm y luego con esquema de descenso durante un mínimo de 24 días. En el grupo que utilizó NOi y que fueron enrolados entre el 7mo y 14to día de vida, mejoró la sobrevida sin DBP a las 36 semanas de EGC, tuvieron menor tiempo de hospitalización y necesitaron menos días de oxígeno. No hubo diferencias en otros resultados. Plantean que el uso de NOi por períodos prolongados podría disminuir la resistencia muscular y de la VA, atenuar el daño por hiperoxia, mejora el desarrollo pulmonar, la función de surfactante, angiogénesis y alveolización, efectos descritos en animales.

Por otra parte, Van Meurs y cols., en otro gran estudio multicéntrico de la red del NIH, evaluaron el uso de NOi versus placebo en 420 prematuros de 401 a 1.500 g con falla respiratoria severa con IO > 10. En globo, ellos no encontraron diferencias en tasa de mortalidad o DPB. Sin embargo, al hacer análisis de subgrupos encontraron una mayor mortalidad y mayor incidencia de hemorragia intraventricular severa en los < 1.000 g lo que pone una nota de cautela para su uso en

estos niños. Por otra parte, en los > 1.000 g encontraron una reducción de la tasa de DBP o muerte. Los estudios posteriores EUNO (2009) y Yoder y cols. (2013) no han mostrado estos efectos beneficios del uso de NOi en prematuros sobre la mortalidad o DBP.

Barrington KJ, Finer N y cols., realizaron un metaanálisis a partir de 17 estudios randomizados y controlados para evaluar el uso de NOi en recién nacidos prematuros con falla respiratoria. Ellos separaron los estudios en 3 grupos:

1. Uso precoz de NOi (< 3 días) en prematuros como rescate de falla respiratoria severa.
2. Uso rutinario y prolongado de NOi en prematuros con evidencia de enfermedad pulmonar.
3. Uso selectivo en niños > 3 días con alto riesgo de desarrollar DBP.

En ninguno de los 3 grupos se observó beneficio significativo del uso de NOi sobre muerte o DBP. Si bien el uso rutinario y el uso selectivo tardío, se acercaron a la significancia su IC, incorpora el punto de no efecto. El mayor beneficio se observó con el uso selectivo de NOi en niños de riesgo de DBP, en particular, el subgrupo que se usó NOi más precoz entre los 7 y 14 días posnatales a en quienes se observó un discreto 7% de disminución significativa de DBP. Tampoco se observaron diferencias globales significativas en la presencia de hemorragia intraventricular (HIV) o HIV severa. Sin embargo, preocupa que en el grupo de rescate precoz hubo un aumento del 20% en HIV severa, lo que estuvo al límite de ser significativo (RR 1,2; IC 95%: 0,98-1,47). Al analizar el desarrollo neurológico a largo plazo, no existieron diferencias entre usar o no NOi.

No hay análisis en pacientes prematuros con HPP demostrada por ecocardiografía, por lo que este grupo no se puede analizar en forma independiente. Algunos autores sugieren que pacientes prematuros con HPP severa (niveles sistémicos o suprasistémicos) se podrían ver beneficiados con uso de NOi en falla respiratoria, por lo que se recomienda siempre estimar la presión de arteria pulmonar por ecocardiografía previo inicio NOi en estos pacientes. Aún se requieren más estudios para fortalecer esta recomendación. Otro subgrupo de pacientes prematuros en que se ha observado cierto beneficio con el uso de NOi precoz ha sido en pacientes con rotura prematura prolongada de membrana y oligohidroamnios, pero se requiere de más estudios al respecto.

En resumen, NOi en prematuros, utilizado en forma precoz como rescate de falla respiratoria grave, no presenta beneficios en disminuir muerte o DBP y podría aumentar el riesgo de desarrollar HIV severa, por lo que no recomendamos su uso en estos casos. El uso rutinario o selectivo tardío prolongado para disminuir DBP no está demostrado que sea claramente beneficioso y se requieren más estudios para poder comprobarlo. En la Tabla 44-3 se exponen los resultados del metaanálisis *Cochrane* 2017.

ADMINISTRACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO INHALATORIO

El NOi es un gas y está disponible en balones sellados en concentraciones de 500 y 990 ppm. Para administrarlo al paciente, el NOi es dosificado por medio de un equipo especial monitor y dosificador. Este equipo tiene sensores de alta precisión que

Tabla 44-3. Principales resultados del metaanálisis de 17 estudios que evalúan uso de NOi en RN prematuros con falla respiratoria

	Estudios	N° niños	RR	IC 95%	Evidencia
Muerte previo alta (Grupo 1)	10	1.066	1,02	(0,89-1,18)	Alta +++
Muerte previo alta (Grupo 2)	4	1.924	0,9	(0,74-1,10)	Moderada ++
Muerte previo alta (Grupo 3)	3	1.075	1,18	(0,81-1,71)	Alta +++
Muerte o DBP 36s (Grupo 1)	8	958	0,94	(0,87-1,01)	Alta +++
Muerte o DBP 36s (Grupo 2)	4	1.924	0,94	(0,87-1,02)	Alta +++
Muerte o DBP 36s (Grupo 3)	3	1.075	0,92	(0,85-1,01)	Alta +++
HIV III-IV (Grupo 1)	6	773	1,20	(0,98-1,47)	Alta +++
HIV III-IV (Grupo 2)	4	1.913	0,89	(0,73-1,09)	Moderada ++
Alteración Neurodesarrollo (Grupo 1)	2	208	1,05	(0,78-1,40)	Moderada ++
Alteración Neurodesarrollo (Grupo 2)	3	1.223	0,91	(0,74-1,13)	Alta +++
Alteración Neurodesarrollo (Grupo 3)	2	498	0,90	(0,74-1,09)	Moderada ++

(RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza).
Grupos:
1 Uso precoz de NOi (< 3 días) en prematuros como rescate ante falla respiratoria severa.
2 Uso rutinario y prolongado de NOi en prematuros con evidencia de enfermedad pulmonar.
3 Uso selectivo tardío (> 3 días) en prematuros con riesgo de DBP.
(Adaptado de: Barrington K y cols. 2017).

Figura 44-3. Equipo de administración del NOi (INO Máx DS). El NOi se proporciona en estanques sellados de gas que van en la parte posterior del equipo. Las concentraciones de NOi y NO_2 son monitorizados en forma continua

Figura 44-4. Detalle del sensor de flujo e inyector de NOi al circuito del ventilador. Por medio de este dispositivo, el equipo ajusta automáticamente la inyección de NOi para mantener una dosis estable.

leen la concentración y flujo de gas en la rama inspiratoria del circuito del ventilador. Este sensor proporciona información al equipo, el cual por medio de un inyector de flujo introduce la concentración de gas necesaria para llegar a la dosis deseada. Este inyector es de alta precisión y de corto tiempo de respuesta y ajusta rápidamente y en forma muy precisa la entrega de NOi ante variaciones en los flujos y presiones del respirador. Los niveles de NO y NO_2 deben ser medidos idealmente en forma continua en el circuito inspiratorio distal a la conexión del NO, por medio de una conexión adicional cercana al adaptador del tubo endotraqueal (Figuras 44-3 y 44-4). Es indispensable medir también regularmente los niveles de metahemoglobina cuando se está administrando NOi en dosis ≥ 20 ppm.

Dosis

Si bien las dosis utilizadas en los distintos estudios varían entre 5 y 80 partes por millón (ppm), existe consenso de que una dosis inicial de 20 ppm es la que consigue los mejores resultados en cuanto a mejoría en niveles de hipertensión pulmonar y oxigenación, sin producir efectos tóxicos significativos. Una vez conseguida la vasodilatación y mejoría inicial, generalmente bastan dosis menores de 10 ppm para mantener su efecto. En nuestra unidad comenzamos con 20 ppm, la cual mantenemos por 4 a 6 h, luego de lo cual si el paciente ha experimentado mejoría en oxigenación y está estable, intentamos disminuir en forma paulatina entre 5 a 10 ppm, lo que mantenemos por al menos 24 h. Posteriormente, disminuimos a dosis de mantención ente 2 a 5 ppm por otras 24 h, junto con disminuir parámetros del ventilador como FiO_2 y presiones. Intentamos suspender si el paciente está estable, requiriendo una $FiO_2 < 0,6$ y su índice de oxigenación es < 15. Es importante no suspenderlo en forma brusca, ya que se han descrito importantes rebotes en la hipertensión pulmonar e hipoxemia luego de ello. Algunos estudios han mostrado que el uso de sildenafil previo ayuda a disminuir este rebote y favorecer el destete de NOi. Esto lo consideramos para aquellos pacientes en que su hipertensión pulmonar se mantendrá en forma más prolongada como aquellos con hernia diafragmática. Si la suspensión se hace desde dosis bajas y en forma paulatina, estas respuestas son habitualmente moderadas, transitorias y generalmente responden bien a breves aumentos en la FiO_2 y a una observación cuidadosa. El uso prolongado en bajas dosis, en pacientes de término con daño pulmonar crónico o hipoplasia pulmonar, no ha demostrado un claro beneficio a largo plazo como adyuvante en la remodelación vascular pulmonar. Modelos animales sugieren que el uso prolongado en estos pacientes podría generar algún beneficio.

Posibles efectos tóxicos del NOi

Los óxidos de nitrógeno pueden producir efectos tóxicos por inhalación. Es importante reconocer que gran parte de la toxicidad pulmonar asociada con la inhalación de NO se debe a la conversión de NO a NO_2 y la formación de peroxinitrito, especies altamente reactivas que pueden

producir daño inflamatorio en las vías aéreas y pulmón. La tasa de oxidación del NO a NO_2 es proporcional a la concentración de NO, la FiO_2 y el tiempo de exposición de la mezcla de gases. Con dosis bajas de NO (2 a 20 ppm) y FiO_2 de 100% no se han reportado niveles detectables de NO_2 sobre 2 ppm. Después de varios estudios, el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional y la Agencia para la Protección Ambiental de los EE.UU. han determinado un "valor umbral límite" como un "promedio ponderado en un tiempo de 8 horas" de 25 ppm para exposición a NO y de 5 ppm para NO_2. Para disminuir estos efectos es importante evitar mezclas de O_2 y NOi "estancadas": no dejar el ventilador con NOi inyectándose al circuito mientras se espera un paciente, etcétera.

Otra potencial complicación de la exposición a NO es la metahemoglobinemia. Una vez inhalado, el NO pasa a la sangre donde se combina con hemoglobina formando nitrosilhemoglobina. Esta es oxidada a metahemoglobina en presencia de oxígeno, la que posteriormente es metabolizada a nitrato. En los estudios realizados no se han alcanzado niveles peligrosos (> 5%) con las dosis bajas (2-20 ppm). En relación con mayores dosis utilizadas, en especial por tiempo prolongado, se han reportado niveles sobre el 3%. Hay que tener precaución con uso conjunto de drogas donantes de NO, ya que puede aumentar metahemoglobina como el nitroprusiato y prostaglandinas.

Se ha descrito disfunción plaquetaria luego de la exposición *in vitro* a altas dosis de NO, si bien no se han descrito alteraciones hemorragíparas o en la pruebas de coagulación en RN expuestos a NOi. En un estudio que se usó NOi como rescate precoz en prematuros con falla respiratoria grave, se observó una significativa mayor incidencia de hemorragia intraventricular severa en los < 1.000 g. Por ello, es importante evaluar y vigilar el estado de coagulación del paciente.

MENCIONES ESPECIALES

En resumen, el NOi ha demostrado mejoría en la sobrevida y requerimiento de ECMO en RN con HPP, pero es potencialmente tóxico, por lo que requiere de una estricta y cuidadosa monitorización por personal experimentado. Es muy importante que siempre se realice una ecocardiografía previa que confirme y evalúe el grado de hipertensión pulmonar y descarte una cardiopatía congénita. Se ha reportado que el uso de NOi en algunas cardiopatías cianóticas como el drenaje venoso pulmonar anómalo retrasa su diagnóstico y empeora pronóstico. Por otra parte, hay que tener especial precaución en RN con HPP y falla ventricular izquierda importante, ya que la vasodilatación pulmonar puede llevar a una hipertensión venosa pulmonar, lo que producirá edema y mayor deterioro respiratorio, por lo que es fundamental evaluar con ecocardiograma a estos pacientes.

Especial precaución hay que tener en evitar una discontinuación brusca del NOi, ya que disminuye la PO y aumenta bruscamente la presión de arteria pulmonar, lo que se ha asociado con muerte. Cuidado en aquellos pacientes con falla respiratoria y que no evidencian mejoría, ya que pueden deteriorarse. Se debe tener precaución en su uso en centros que no disponen ECMO, ya que el uso de NOi puede retrasar su indicación y algunos estudios han mostrado que empeora el pronóstico de lo RN que no responden. Por lo tanto, se debe tener una estrecha relación entre centros que administran NOi y centros ECMO para monitorizar a estos pacientes y trasladarlos a tiempo si se requiere.

La Academia Americana de Pediatría da las siguientes recomendaciones para uso de NOi:

1. RN con falla respiratoria hipóxica deben tratarse en centros con experiencia en proveer soporte ventilatorio complejo (incluyendo VAF) y terapias de rescate o ser trasladados a tiempo.
2. NOi debe administrarse de acuerdo a las indicaciones, dosis, modo de administración y monitoreo recomendado por FDA.
3. Se debe realizar un ecocardiograma previo para descartar cardiopatía congénita y evaluar HPP.
4. El tratamiento con NOi debe ser dirigido por médicos calificados y experimentados en su uso y solo en centros capaces de entregar soporte multisistémico, incluyendo ECMO.
5. Si NOi se usa excepcionalmente en un centro sin ECMO por razones geográficas, deben establecerse con un centro de ECMO colaborador criterios de falla y mecanismos para un traslado a tiempo a ECMO.
6. El traslado debe realizarse sin interrumpir NOi.

Si bien el uso de NOi en RN cercanos a término con falla respiratoria severa está probado con buen nivel de evidencia, aún nos queda determinar mejores esquemas de dosis y tiempo de uso, como también evaluar mejor su uso combinado con otras terapias como surfactante, vasodilatadores inhalatorios/sistémicos. También falta dilucidar mejor su uso en prematuros y su impacto en DBP. El papel que juega NOi en el desarrollo vascular pulmonar a largo plazo debe investigarse más a fondo. No hay que olvidar que al ser una terapia de alto costo, sus indicaciones de uso deben ser bien determinadas para evitar gastos excesivos sin beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

Abman S, Chatfield B, Hall S, McMurtry I. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. Am J Physiol 1990; 259:H1921-H1927.

Abman SH, Hansmann G, Archer SL *et al*. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation 2015; 132(21):2037-99.

American Academy of Pediatrics, Commitee on Fetus and Newborn. Use of Inhaled Nitric Oxide in Newborns. Pediatrics 2000; 106: 344-45.

Ballard RA, Truog WE, Cnaan A *et al*, for the NO CLD Study Group. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 2006; 355(4):343-53.

Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1:CD000399.

Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1:CD000509.

Berger J, Gibson R, Redding G *et al*. Effect of inhaled nitric oxide during group B streptococcal sepsis in piglets. Am Rev Respir Dis 1993; 147:1080-86.

Centers for Disease Control: Recomendations for occupational safety and health standards. MMWR 1988; 37:S7-21.

Cheng DR, Peart S, Tan K, Sehgal A. Nitric therapy in preterm infants: rationalised approach based on functional neonatal echocardiography. Acta Paediatr 2016; 105(2):165-71.

Clark R, Keuser T, Walker M *et al*, for the Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 2000; 342:469-74.

Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J *et al*. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. Pediatrics 1998; 101:325-34.

Durmowicz A, Orton E, and Stenmark K. Progressive loss of the vasodilator responsive component of pulmonary hypertension in neonatal calves exposed to 4,570 m. Am J Physiol 1993; 265:H2175-H2183.

Durrmeyer X, Hummler H, Sánchez-Luna M *et al*. Two-year outcomes? of a randomized controlled trial of inhaled nitric oxide in premature infants. Pediatrics 2013; 132(3):e695-703. ?

Finer N, Etches P, Kamstra B *et al*. Inhaled nitric oxide in infants referred for extracorporeal membrane oxygenation: dose response. J Pediatr 1994; 124:302-08.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-76.

González A, Fabres J, D'Apremont I *et al*. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. J Perinatol 2010; 30(6):420-24.

González A, Bancalari A, Osorio W *et al*. Early use of combined inhaled nitric oxide and surfactant in the treatment of newborns with hypoxemic respiratory failure: A randomized controlled trial. Pediatric Academic Societies Annual Meeting 2014. Vancouver, Canada. Abstract publication number: E-PAS2014:4680.3.

Ignarro L, Buga GM, Woods KS *et al*. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci 1987; 84:9265-69.

Kattan J, Céspedes C, González A, Vio CP. Sildenafil stimulates and dexamethasone inhibits pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia rat lungs. Neonatology 2014; 106:74-80.

Kinsella J, Neish S, Shaffer E, Abman S. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992; 340:819-20.

Kinsella J, Truog W, Walsh W *et al*. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1997; 131: 55-62.

Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF *et al*. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. N Engl J Med 2006; 355:354-64.

Kinsella JP, Steinhorn RH, Krishnan US *et al*. Recommendations for the Use of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Premature Newborns with Severe Pulmonary Hypertension. J Pediatr 2016; 170:312-14.

Konduri GG, Solimano A, Sokol GM *et al*. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. Pediatrics 2004; 113:559-64.

Konduri GG, Sokol GM, Van Meurs KP *et al*. Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. J Perinatol 2013; 33:944-49.

Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. Semin Perinatol 2016; 40(3):160-73.

Lipkin PH, Davidson D, Spivak L *et al*. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. J Pediatr 2002; 140:306-10.

Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X *et al*. Inhaled nitric oxide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomized controlled trial. Lancet 2010; 376:346-54.

Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearlly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997; 336:597-604.

Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). J Pediatr 2000; 136:611-17.

Roberts J, Polaner D, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992; 340:818-20.

Roberts JD, shaul PW. Advances in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Clin North Am 1993; 40:983-1004.

Roberts JD, Fineman JR, Morin FC *et al*. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 1997; 336:605-10.

Sadiq H, Mantych G, Benawra R *et al*. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. J Perinatol 2003; 23:98-103.

Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD *et al*. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2003; 349(22):2099-07.

Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA *et al*. Preemie Inhaled Nitric Oxide Study. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. N Engl J Med 2005; 353(1):13-22.

OXIGENACIÓN CON MEMBRANA EXTRACORPÓREA NEONATAL

45

J. Kattan S. • Á. González M. • A. Estay N.

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) o *Extracorporeal Life Support* (ECLS) es una terapia que utiliza un *bypass* cardiopulmonar parcial modificado para dar soporte pulmonar y/o cardíaco por un tiempo prolongado, generalmente de 1 a 4 semanas (Figura 45-1). Es utilizado en pacientes con falla cardiopulmonar reversible a causa de enfermedades pulmonares, cardíacas u otras. La ECMO da tiempo para el descanso pulmonar y/o cardíaco, y así da oportunidad para la recuperación. Dado que la terapia ECMO es invasiva trae riesgos potenciales, por lo que se han diseñado criterios para seleccionar pacientes con una predicción de mortalidad entre el 50% y el 100%. El candidato a ECMO ideal es el que tiene una alta predicción de mortalidad, pero con una injuria pulmonar o cardiovascular potencialmente reversible.

El primer sobreviviente adulto a la terapia ECMO fue tratado el año 1971, por J. Donald Hill, quien utilizó un oxigenador de Bramson en un paciente politraumatizado. A finales de los años setenta, esta terapia fue abandonada en adultos por sus malos resultados en estudios controlados. Sin embargo, años más tarde la ECMO resurgió en pacientes neonatales y pediátricos gracias al cirujano Robert Bartlet, quien el año 1975, en el *Orange County Medical Center*, trató al

Figura 45-1. Esquema circuito ECMO venoarterial clásico con bomba centrífuga y oxigenador de polimetilpentene. Sangre venosa es obtenida de la aurícula derecha vía yugular interna derecha, luego bombeada, oxigenada, calentada y devuelta a la aorta vía carótida derecha. Esquema modificado, con autorización, del manual de ECMO del Children´s National Medical Center, George Washington University, Washington D.C., 2010.

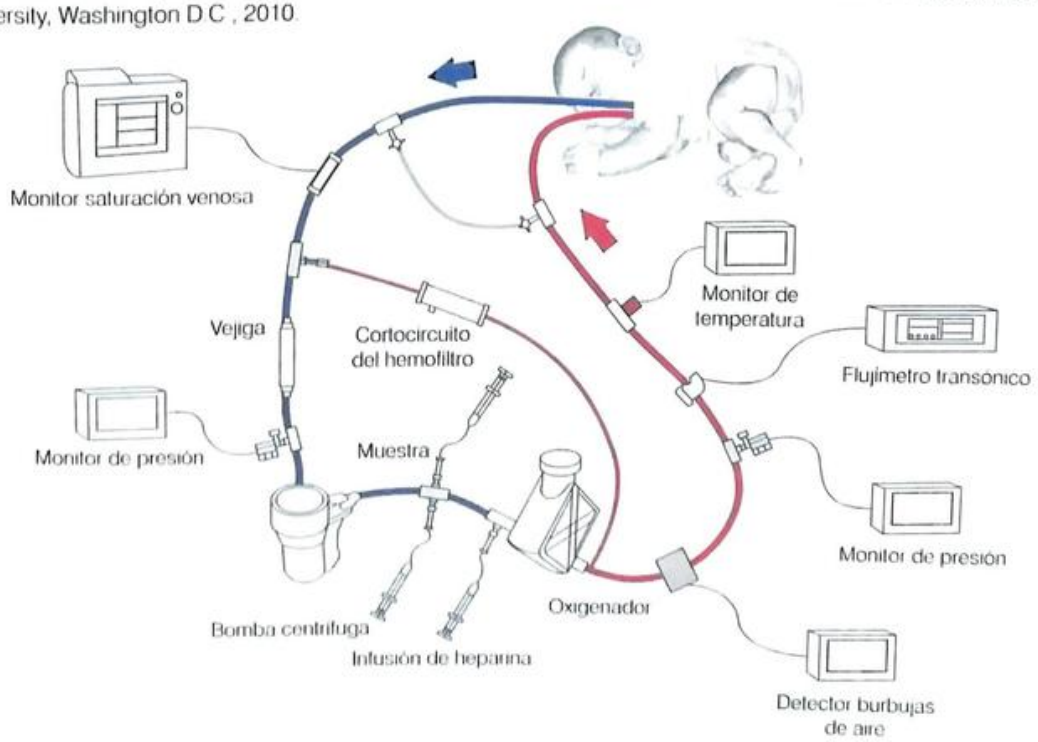
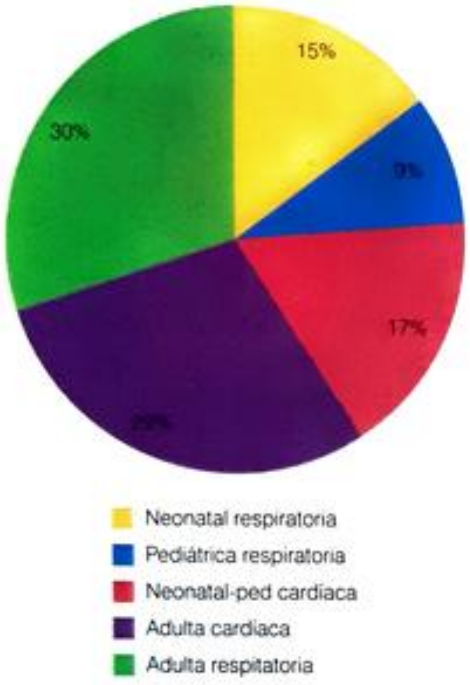


Figura 45-2. Distribución de pacientes que requieren ECMO según edad y etiología de base (cardíaca o respiratoria), según reporte Registro ELSO 2016.



primer paciente neonatal sobreviviente a esta terapia, una recién nacida (RN) latina abandonada quien padecía de un síndrome de dificultad respiratoria. El uso en RN creció hacia fines de los años ochenta, con sobrevidas cercanas al 80% en pacientes con una predicción de mortalidad sobre el 60% y el 80%. Debido a la expansión de su uso en pacientes neonatales, el año 1989 se forma una alianza voluntaria entre los centros ECMO activos y se conforma la *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO).

Alrededor del 2009, cerca del 80% de los más de 50.000 pacientes tratados con ECMO y reportados a la ELSO fueron RN o niños, siendo el grupo de RN de causa respiratoria aproximadamente la mitad del total de pacientes reportados. En los últimos años, la ECMO adulto por causa respiratoria aumentó progresivamente en más de 1.000% y la ECMO pediátrico de causa respiratoria aumentó en cerca del 100%, parcialmente explicado por la pandemia de influenza H1N1 y la nueva evidencia de estudios controlados en adultos (Figura 45-2).

En las últimas décadas, en parte por los progresos del cuidado intensivo neonatal-pediátrico y la mejoría del cuidado obstétrico-perinatal, la mortalidad neonatal e infantil ha mejorado en muchos países de Latinoamérica, llegando, por ejemplo, en Chile a cifras de 5,1 y 7,4 por 1.000 nacidos vivos, respectivamente. Sin embargo, parte importante de esta mortalidad ocurre en RN con patologías cardiorrespiratorias como el síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, sepsis, hipertensión pulmonar persistente (HPPN) grave, hernia diafragmática congénita (HDC) y algunas cardiopatías congénitas. De acuerdo con datos nacionales de los Ministerios de Salud latinoamericanos, muere cerca de 1 RN de cada 1.000 RN vivos > 2.000 g a causa de insuficiencia respiratoria grave.

En los años noventa, aparecieron nuevas terapias para combatir las patologías cardiorrespiratorias, tales como ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), surfactante, óxido nítrico inhalatorio (iNO). Con estas terapias, en asociación a centros ECMO, se ha logrado disminuir significativamente la morbimortalidad de estas patologías en los países más desarrollados.

En la última década, la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) es utilizada como terapia de rescate en cerca de 800 RN reportados a la ELSO al año, quienes no respondieron al cuidado intensivo con ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) y/o óxido nítrico inhalatorio (iNO). Actualmente, en Estados Unidos la tasa de uso de ECMO es de aproximadamente 1 por cada 6.000 RN vivos. Esta terapia ha demostrado claramente, en RN con insuficiencia respiratoria grave, una mayor sobrevida global (74% al alta), mejor calidad de vida a futuro y favorable relación costo-efectividad (Figuras 45-3, 45-4 y 45-5).

Figura 45-3. Sobrevida de 36.246 recién nacidos post ECMO reportados a la *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO), agrupados según causa de ingreso a ECMO. (RCP-E: resucitación cardiopulmonar extracorpórea).

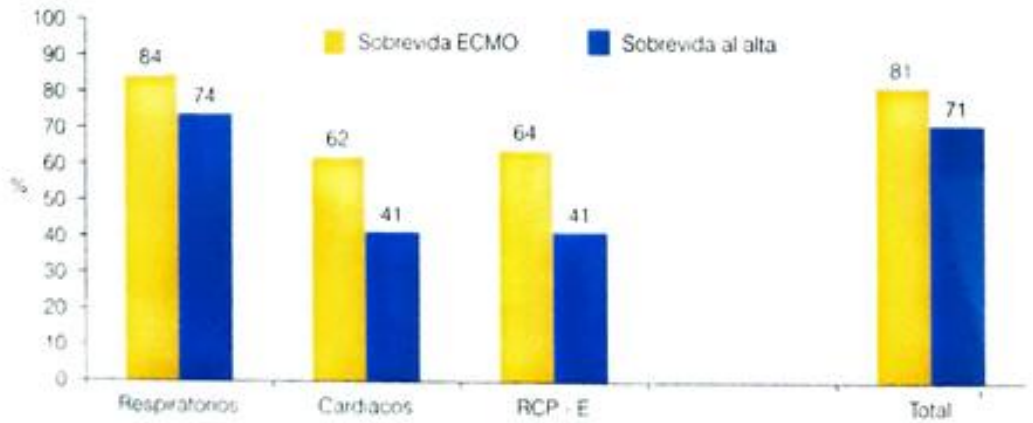


Figura 45-4. Sobrevida al alta de 28.723 recién nacidos tratados con ECMO, reportados a la ELSO según causa respiratoria. SAM: síndrome aspirativo meconial, EMH: enfermedad de membrana hialina, HPPN: hipertensión pulmonar persistente neonatal, NTX: neumotorax NM: neumonía, HDC: hernia diafragmática congénita.

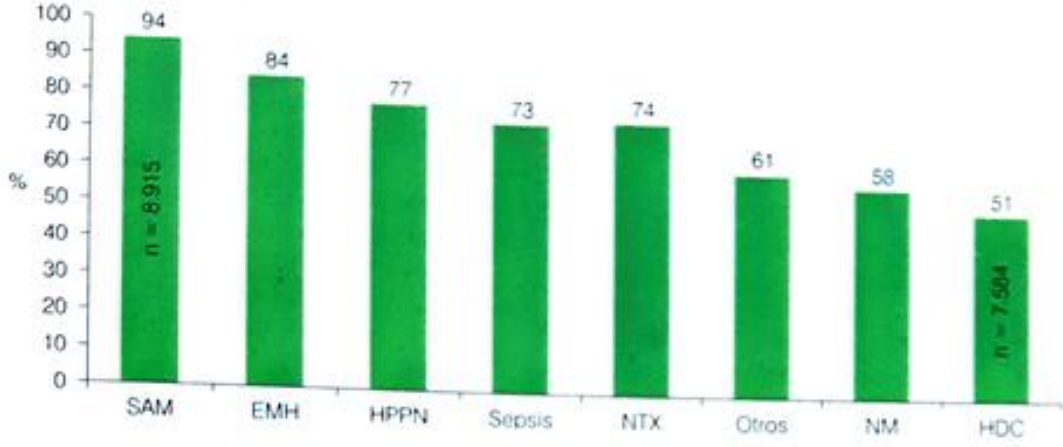


Figura 45-5. Sobrevida al alta de 6.269 recién nacidos tratados con ECMO, reportados a la ELSO según causa cardiaca.

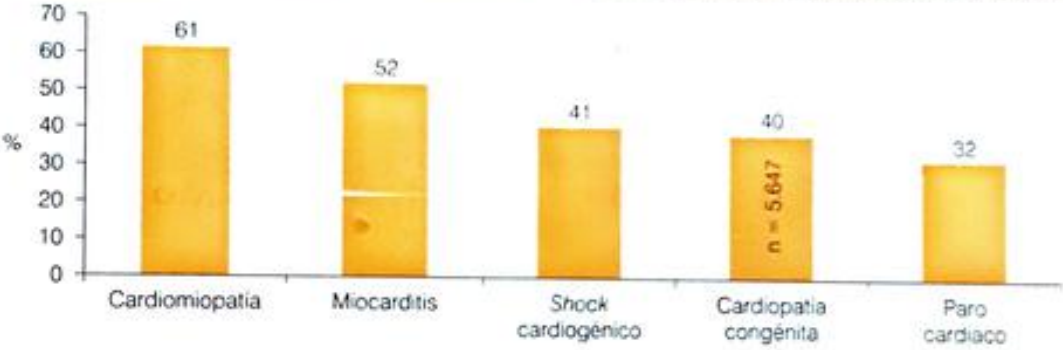
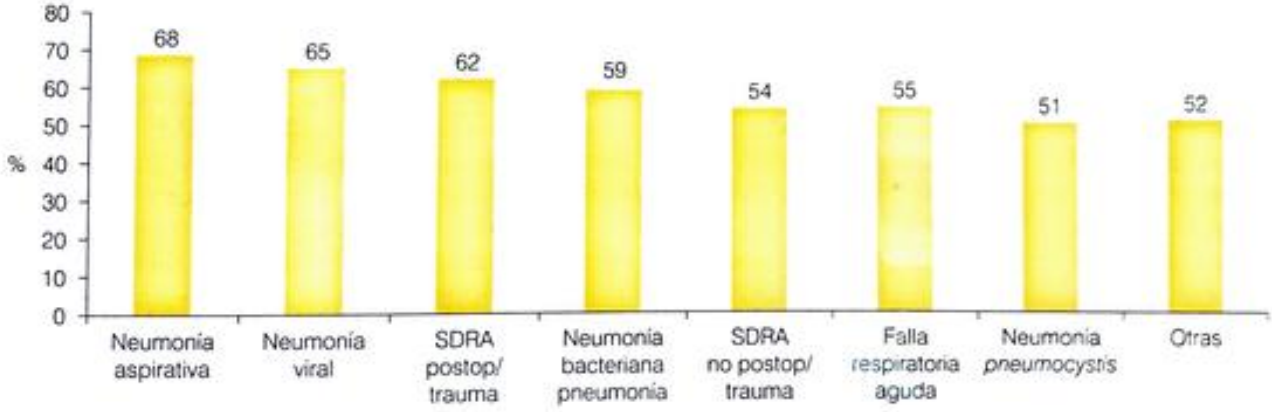


Figura 45-6. Sobrevida al alta de 7.210 pacientes pediátricos tratados con ECMO, reportados a la ELSO según causa respiratoria. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.



En pacientes pediátricos respiratorios, las indicaciones que llevan a ECMO son más diversas y difíciles de definir que en el período neonatal, sin embargo, en los últimos años ha aumentado el número de casos reportados a la ELSO a cerca de 350 niños al año, con una sobrevida global al alta del 57%. Cabe destacar que la sobrevida en pacientes pediátricos varía de acuerdo con la patología que determinó la conexión, siendo descritas sobrevidas tan altas como el 83% en estatus asmático. La falla respiratoria hipóxica aguda es el mecanismo fisiopatológico más frecuente de entrada a ECMO de causa respiratoria. Dentro de este grupo, la neumonía viral es la causa más frecuente con el 22% de los casos descritos. Estas

neumonías virales graves tienen en promedio una sobrevida del 64%, destacando la sobrevida descrita de hasta el 70% para el VRS (Figura 45-6).

Así como en los años setenta, se utilizó ECMO para el manejo de la falla respiratoria e hipertensión pulmonar, también se inició la asistencia cardíaca ventricular, reportándose el año 1972 por Bartlett, el primer caso de soporte cardíaco postoperatorio prolongado exitoso (36 h) en un paciente con falla cardíaca poscirugía de Mustard debido a una transposición de grandes vasos. Hoy más de la mitad de los pacientes que requieren ECMO cardíaco son pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas complejas. Lideran el grupo que requiere ECMO los pacientes poscardiotomía por un canal AV completo (20%), anatomía de ventrículo único complejo (17%) y tetralogía de Fallot (14%). Dentro de las causas principales que llevan a la necesidad de ECMO perioperatorio cardíaco están la hipoxia (36%), el paro cardíaco (24%) y la falla a la salida de circulación extracorpórea (14%) (Figura 45-5). Por consiguiente, el uso de iNO y VAFO pueden disminuir la necesidad de ECMO al disminuir el grado de hipoxia.

En los últimos años, la indicación cardíaca neonatal-pediátrica ha aumentado sostenidamente a más de 800 casos al año reportados a la ELSO, constituyendo una valiosa terapia de apoyo en los centros de cardiocirugía de alta complejidad (Figuras 45-2 y 42-5).

FISIOLOGÍA ECMO

Durante el soporte extracorpóreo la sangre es drenada desde el paciente a una bomba externa (de rodillo o centrífuga), la cual impulsa la sangre a través de una membrana de intercambio (oxigenador de silicona o polimetilpentene) para oxigenación y remoción de CO_2 y luego a un intercambiador de calor, para finalmente devolver la sangre a la circulación del paciente (Figura 45-1). Esta terapia requiere de anticoagulación del circuito y del paciente mediante heparina administrada al circuito ECMO, con el fin de evitar la activación de la cascada de coagulación en el sistema. Además, se utilizan varios monitores de presión, flujo, burbujas y temperatura.

Existen básicamente dos formas de ECMO:

1. **Venoarterial (VA).** La sangre es drenada de la aurícula derecha, a través de una cánula inserta en la vena yugular interna derecha, vena femoral o directamente en la aurícula derecha y es retornada a la aorta torácica, a través de una cánula carotídea derecha, femoral o aórtica (Figuras 45-1 y 45-8). ECMO VA entrega soporte cardíaco y pulmonar. En pacientes postoperados cardíacos se utilizan frecuentemente cánulas por vía transtorácica (cánula auricular derecha y aórtica).
2. **Venovenoso (VV).** La sangre es drenada de la aurícula derecha, a través de los orificios posteriores e inferior de una cánula doble lumen insertada en la yugular derecha, y devuelta a la misma aurícula derecha, a través de los orificios anteriores de esta cánula, los que están dirigidos hacia la válvula tricúspide. Una de las limitantes de este método es la recirculación de sangre ya oxigenada a través de la cánula doble lumen, lo que se ha corregido con nuevos diseños de cánulas VV. También puede realizarse ECMO VV, en niños mayores a través del uso de dos cánulas, tomando sangre desde la vena yugular y devolviéndola a la vena femoral. La ECMO VV requiere de una buena función cardíaca. Esta modalidad de ECMO evita la canulación de la arteria carótida o femoral, disminuyendo así complicaciones derivadas de canular o ligar estas arterias y de la entrada de aire al circuito ECMO. Este método ha aumentado en los últimos años y se utiliza hoy en alrededor del 40% y el 50% de los casos respiratorios neonatales y pediátricos, respectivamente.

Durante la ECMO, la entrega de oxígeno resulta de la combinación de la oxigenación de la sangre a través de la membrana, el flujo de sangre a través del circuito extracorpóreo, la oxigenación a través del pulmón nativo y del gasto cardíaco del corazón nativo. A su vez, la oxigenación en la membrana ECMO es función de la geometría de esta, del material que se compone y su grosor, del espesor de la lámina de sangre, de la FiO_2, el tiempo de permanencia de los glóbulos rojos en el área de intercambio, de la concentración de hemoglobina y de la saturación de O_2.

Por otro lado, la remoción de CO_2 en ECMO es en función de la geometría de la membrana, su material, área de superficie, PCO_2 sanguínea y, en menor grado, depende del flujo sanguíneo y del flujo de gas a través de la membrana.

En el ECMO VA, el bypass genera un flujo esencialmente no pulsátil. Así, en la medida que se aumenta el flujo de sangre al circuito extracorpóreo, la onda de pulso comienza a disminuir y luego al alcanzar el 100% de *bypass* se aplana completamente, solo con ondas ocasionales. Sin embargo, lo habitual en ECMO VA es que solo se alcance un *bypass* cercano al 80%, dejando circular el 20% o más de la sangre por el corazón izquierdo y los pulmones, resultando así en una onda de pulso disminuida, pero visible. El riñón es, sin duda, el órgano más afectado por la falta de pulsatilidad, produciendo un efecto antidiurético debido a la estimulación juxtaglomerular. Además, el flujo no pulsátil se ha relacionado con estimulación de los receptores de presión del seno carotídeo, provocando una gran liberación de catecolaminas con efectos deletéreos en la microcirculación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA INGRESO DE PACIENTES A ECMO

Los criterios dependen de si la causa es primariamente cardíaca o respiratoria. Los criterios son generales y deben ser individualizados para cada paciente, evaluando los riesgos y beneficios de entrar a ECMO (Tabla 45-1).

Una contraindicación específica para ECMO en pacientes cardíacos es la presencia de lesiones residuales significativas poscirugía o la presencia de contraindicaciones para trasplante cardíaco, pero cada caso debe ser analizado individualmente.

Tabla 45-1. Criterios de ingreso a ECMO en pacientes neonatales

- Edad gestacional ≥ 34 semanas
- Peso de Nacimiento ≥ 2 000 g
- Falla al manejo médico máximo (incluyendo VAFO, iNO, surfactante)
- Condición cardiopulmonar reversible
- Ventilación mecánica ≤ 14 días
- Alta mortalidad pulmonar (50% a 100%), con cualquiera de los siguientes
  - Índice de oxigenación (IO) > 35 a 40 por 4 a 6 h (iNO, VAFO)
  - PaO_2 < 40 mmHg por 4 h (100% O2)
  - IO ≥ 25 luego de 72 h con VAFO-iNO
- Acidosis metabólica inmanejable (pH < 7.15 por 2 h)
- Gasto cardíaco disminuido con etiología reversible
- Imposibilidad de salir de *bypass* cardiopulmonar
- Como puente para trasplante cardiaco
- Ausencia de hemorragia intracraneana mayor (≥ grado III)
- Ausencia de hemorragia incontrolable
- Sin evidencia de daño cerebral irreversible
- Sin malformaciones mayores o síndromes genéticos con pronóstico letal

Para RN con HDC considerar, además:

- Condición cardiopulmonar reversible. Período previo con saturación arterial preductal > 90%, o al menos un gas con PaO_2 preductal > 60 y $PaCO_2$ < 60)
- PIM > 28 cmH_2O o PMVA > 17 para saturación > 85%
- Imposibilidad de mantener saturación preductal > 85% o saturación posductal > 70
- Aumento $PaCO_2$ y acidosis respiratoria con pH < 7,15 mantenido por 4 h
- Acidosis metabólica inmanejable (ph < 7,15 por 4 h). Considerar entrega inadecuada de O_2 con acidosis metabólica medida por láctico ≥ 5 mmol/L
- Hipotensión sistémica, resistente a fluidos e inótropos, que lleva a diuresis < 0,5 mL/kg/h por 12 a 24 h

ya que muchas veces existen contraindicaciones relativas o que cambian con el tiempo. Entre las indicaciones por causa cardíaca o hemodinámica primaria destaca:

- Descompensación cardiovascular grave, pero potencialmente reversible que no responda a drogas vasoactivas, vasodilatadores, antiarrítmicos o marcapaso
- SVO_2 < 60%; pH < 7,15 persistente
- Falla en salir de *bypass* cardiopulmonar luego de cirugía
- Arritmias graves con pobre perfusión
- Rápido deterioro o disfunción ventricular grave

MANEJO EN ECMO

Previo al ingreso del paciente a ECMO, se debe siempre considerar no solo las indicaciones, sino también los criterios de exclusión, para lo que es esencial realizar una evaluación del paciente pre-ECMO, que debe al menos incluir: edad y antropometría, estado neurológico (examen general, reactividad pupilar, electroencefalograma, historia de convulsiones, ecografía cerebral o TC de cerebro); evaluación respiratoria y cardiovascular (índice de oxigenación, apoyo vasoactivo e idealmente ecocardiografía); evaluación electrolítica y ácido-base; evaluación de la coagulación y función renal; evaluación de parámetros infecciosos y considerar los accesos vasculares que tenga o haya tenido.

Los parámetros iniciales de ECMO apuntan a lograr un *bypass* igual o mayor al 50% del gasto cardíaco estimado (gasto cardíaco estimado de 200 mL/kg/min en RN), los que son ajustados para mantener una adecuada oxigenación, presión arterial y estado ácido-base. En pacientes con falla cardíaca, la ECMO VA es el método de elección. En la actualidad, se considera que al existir una función cardíaca adecuada y

siendo la patología pulmonar la más significativa, se puede utilizar ECMO VV para ayudar a la oxigenación y ventilación.

Los accesos centrales dependerán de la modalidad del ECMO. En el venoarterial se puede utilizar la vena yugular interna derecha y la carótida común derecha, la vena yugular interna izquierda y la arteria carótida común derecha y las venas y arterias femorales. En el venovenoso, se puede utilizar una cánula única de doble lumen colocada por la yugular interna derecha y que llega a la aurícula derecha. En los pacientes postoperados cardíacos, es habitual la canulación directa vía transtorácica.

En la actualidad, la mayoría de los oxigenadores ocupan fibras de polimetilpenteno, que tienen poros microscópicos, lo cual facilita el intercambio de gases y evita el "goteo" de espuma debido a la salida de albúmina. Tienen un rápido y fácil cebado y presentan una baja presión transmembrana, evitando la pérdida de proteínas y otros componentes. De hecho, al tener una superficie más homogénea producen menos hemólisis y conservan la actividad de las plaquetas.

La fuerza con la que se impulsa la sangre en el circuito, está dada por bombas que pueden ser de rodillos o centrífugas. Cada vez más se ha preferido el uso de bombas centrífugas dado que tienen ventajas al no ser oclusivas, produciendo menos presión del circuito, producen menos hemólisis, no necesitan reservorio, su cebado es más rápido y ayudan a una mayor duración del circuito. Su principal desventaja es que tienen alto costo, por lo que algunas unidades aún utilizan las bombas de rodillo.

La atención meticulosa de todos los aspectos del paciente es esencial. Requieren controles frecuentes de gases en sangre tanto del paciente como del circuito ECMO, controles de coagulación, función renal y evaluación ecográfica cerebral en busca de hemorragia intracraneana o infarto cerebral.

De manera continua, se debe monitorizar tanto la saturación arterial del paciente como la saturación venosa, considerando esta última a la saturación de la sangre extraída previo al ingreso de ella al oxigenador (idealmente sobre el 70% al 75%). Idealmente, se debiera también monitorizar la saturación de la vena cava superior con una cánula *cephalad* hacia el bulbo yugular. Para ambas saturaciones se debe tener en cuenta que no exista una fuente inadvertida de sangre oxigenada a través de un cortocircuito.

La anticoagulación es esencial en el manejo de los pacientes, tanto para asegurar una duración adecuada del circuito como para evitar que los pacientes tengan sangramientos graves dados por un exceso de anticoagulación. El monitoreo continuo de la coagulación se realiza mediante la medición del tiempo activado de la coagulación (ACT) en forma horaria y medición del nivel de factor anti Xa, fibrinógeno, recuento de plaquetas, TP, TTPA y en algunos pacientes medición del nivel de anti-trombina III y tromboelastograma.

Al menos en sus primeros días, los pacientes deben recibir una adecuada sedoanalgesia con infusiones continuas de opiáceos y benzodiazepinas, considerando en algunas ocasiones el eventual uso de relajantes musculares. Se debe considerar que en la actualidad cada vez más se ha considerado el beneficio del uso de menor cantidad de sedación y, por ello, algunos grupos mantienen pacientes despiertos.

Una vez en ECMO, los parámetros del ventilador mecánico debieran ser puestos en parámetros de reposo. Pese a que esto no está bien definido, se considera como tal para pacientes neonatales/pediátricos PEEP de 5 a 8 para evitar desreclutamiento pulmonar, volúmenes corrientes no mayores a 5 mL/kg y FR de 12 a 20 por minuto con FiO_2 habitualmente en el 21%. Siempre debe estar considerado, además, parámetros de emergencia en el caso de que el ECMO tenga algún desperfecto en su funcionamiento, los cuales deben considerar FiO_2 en el 100%.

Durante el ECMO se requieren balances hídricos y diuresis proporcionados a la gravedad y sobrecarga de volumen previa al inicio del mismo. Se deben evitar los balances hídricos muy positivos y la oligoanuria, considerándose que una vez estabilizada la hemodinamia se debieran obtener balances hídricos negativos con una diuresis proporcionada para lograr el mismo y posteriormente balances neutros. Si estos objetivos no se logran o si el paciente desarrolla una falla renal oligoanuria, debiera considerarse el uso de hemofiltración o hemodiafiltración continua toda vez que el uso de diuréticos y una adecuada hemodinamia no haya permitido restaurar una función renal adecuada para lograr los balances requeridos.

Finalmente, de manera general no se considera el uso de antibióticos profilácticos. El uso de antibióticos, en la mayoría de los pacientes, está dado por la enfermedad de base, lo que en un porcentaje importante corresponde con enfermedad infecciosa y, a su vez, por la sospecha de infecciones sobreagregadas y el resultado de cultivos de vigilancia o secundarios a la sospecha clínica de infección.

En la medida que el paciente mejora, el soporte ECMO es reducido gradualmente. El paciente es decanulado cuando es capaz de tolerar un soporte ECMO mínimo (10% de *bypass* en ECMO VA) con parámetros de ventilación mecánica bajos o moderados. La duración del tratamiento ECMO es generalmente entre 5 y 10 días en enfermedades respiratorias neonatales, siendo más prolongado en casos de hernia diafragmática congénita, neumonía bacteriana y miocarditis (10 a 12 días en promedio).

COMPLICACIONES

El procedimiento ECMO tiene riesgo variable de complicaciones como consecuencia de la gravedad de los pacientes al entrar a ECMO, del uso de anticoagulación y de los cambios en el flujo sanguíneo (flujo sanguíneo de menor pulsatilidad). Dentro de las complicaciones frecuentes está la hemorragia (sitio quirúrgico 6%, pulmonar 4%, gastrointestinal 2%), el infarto o hemorragia cerebral (9% y 5%, respectivamente), las convulsiones (11%), la disfunción cardíaca (miocardio congelado 6%, arritmias 4%), la falla renal (4%), la sepsis (6%), la hiperbilirrubinemia (9%), la hipertensión arterial (12%) y la hemólisis (13%). En el ECMO de causa cardíaca la necesidad de drogas vasoactivas durante el soporte extracorpóreo es lejos

la complicación más frecuente, seguido del sangramiento del sitio quirúrgico.

La hemorragia intracraneana es la primera causa de muerte durante la ECMO, y la aparición de convulsiones es un signo de mal pronóstico. Además, existen complicaciones derivadas de la falla del circuito, del oxigenador o de los equipos ECMO.

PRONÓSTICO Y PROGRAMAS ECMO EN LATINOAMÉRICA

La sobrevida post ECMO en pacientes neonatales varía según la enfermedad de base, siendo las causas respiratorias las con mejor resultado, cercano al 75% de sobrevida al alta (Figuras 45-3, 45-4 y 45-7). Dentro de estas, la aspiración de meconio es la patología con mejor sobrevida en el grupo neonatal y a todas las edades, con una sobrevida al alta del 94% (Figuras 45-4 y 45-7). El tipo de ECMO para el SAM es generalmente venovenoso, lo que se asocia a una menor tasa de riesgos y complicaciones como infartos cerebrales y convulsiones, y a menores cambios en el patrón de flujo sanguíneo. Por otro lado, el grupo de pacientes que ingresa a ECMO por causa cardíaca tiene una sobrevida menor, cercana al 40%, sin embargo, en pacientes bien seleccionados es una herramienta útil que debe estar disponible en centros cardiológicos de alta complejidad (Figuras 45-3, 45-5 y 45-7).

Dentro del grupo que entra a ECMO por causa cardíaca destaca la sobrevida al alta de los pacientes con cardiomiopatía

Figura 45-7. Sobrevida al alta de 150 pacientes neonatales y 26 pediátricos tratados en el Programa ECMO Neonatal-Pediátrico del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ECMO-UC) 2003-2015, reportados a la ELSO según diagnóstico principal. SAM: síndrome aspirativo meconial, HDC: hernia diafragmática congénita.

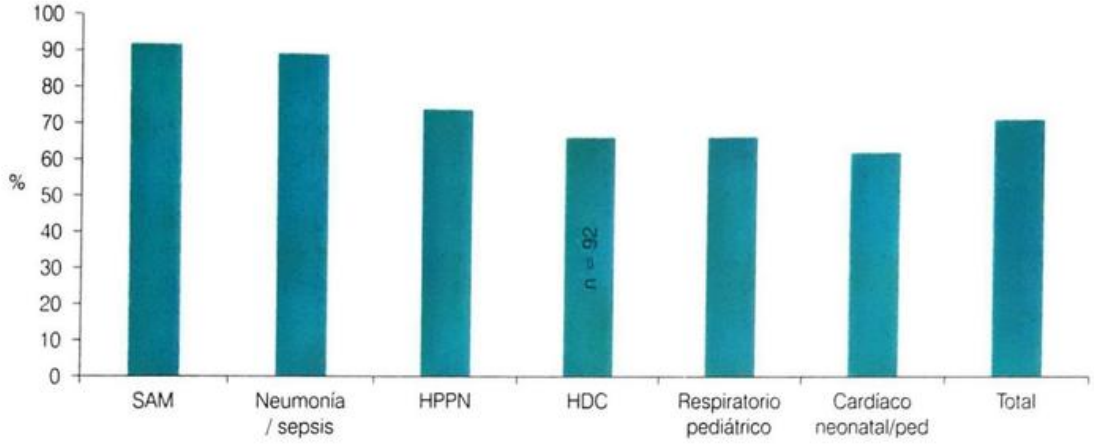
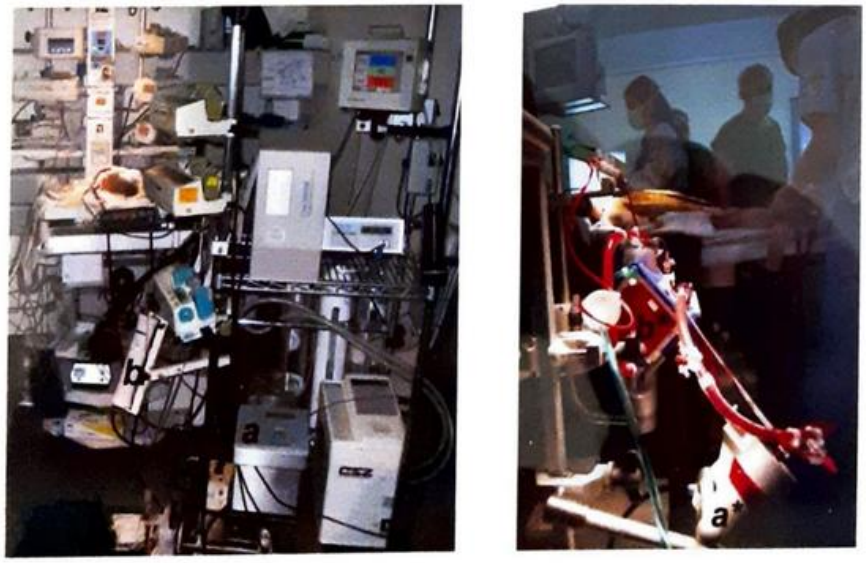


Figura 45-8. Dos pacientes del Programa ECMO Neonatal-Pediátrico del Hospital Clínico de la P. Universidad Católica de Chile. A. Paciente neonatal respiratorio en ECMO mediante bomba de rodillo (a) y oxigenador de membrana de silicona (b). B. Paciente pediátrico cardiaco en ECMO mediante bomba centrífuga (a*) y oxigenador de polimetilpentene (b*).



y miocarditis, entre el 61% y el 52%, respectivamente (Figura 45-5). En los últimos años, se ha utilizado la ECMO como herramienta de reanimación cardiopulmonar posparo con resultados variables, cercanos al 40% de sobrevida (Figuras 45-3 y Figura 45-5).

En los RN son el único grupo etario en que la terapia ECMO ha demostrado ser muy superior a la terapia convencional máxima mediante un estudio multicéntrico, controlado y randomizado, en el cual participaron 185 RN con insuficiencia respiratoria grave de 55 hospitales del Reino Unido. Este estudio demuestra que la mortalidad o discapacidad severa evaluada al año 1, 4 y 7 de vida disminuye significativamente al utilizar ECMO (59% grupo terapia convencional versus el 37% grupo ECMO) en el primer año. A los 7 años de seguimiento el 76% de los niños tenían un desarrollo cognitivo normal.

Las revisiones sistemáticas más recientes demuestran que el uso de ECMO en RN cercanos a término con falla respiratoria severa, pero potencialmente reversible, mejora significativamente la sobrevida sin aumentar la discapacidad severa y es costo efectivo al ser comparado con otras terapias de cuidados intensivos. Respecto del uso de ECMO como rescate en HDC con falla respiratoria grave, la evidencia de los estudios prospectivos controlados muestra una reducción solo en la mortalidad precoz. Sin embargo, un metaanálisis de los estudios retrospectivos y nuestra experiencia reportada muestran una mayor sobrevida a corto y largo plazo para HDC en las unidades que disponen de ECMO.

La sobrevida y pronóstico neurológico a los 5 años en pacientes que estuvieron en ECMO por causa no cardíaca es, en general, muy bueno, empeora a menor edad gestacional, a menor peso de nacimiento y a mayor índice de oxigenación (IO) pre ECMO. El peor resultado en sobrevida y evolución neurológica lo tienen los pacientes con diagnóstico de *shock* séptico y HDC, sin embargo, son los factores preexistentes y la gravedad del RN al entrar a ECMO los que parecen ser los grandes determinantes del pronóstico neurológico a largo plazo.

El pronóstico respiratorio a largo plazo depende de la etiología de base, del grado de barotrauma y duración de la exposición a oxígeno. Entre el 10% y el 30% de los pacientes con HDC presenta a los 10 años de edad episodios de sibilancias y cerca del 50% tiene hiperinsuflación y episodios de obstrucción de la vía área.

La neumonía por virus respiratorio sincicial posee la sobrevida más alta post ECMO de causa viral, con una cifra del 70%. Por otro lado, la neumonía por otros virus y por *Bordetella pertussis* tiene una sobrevida menor reportada del 56% y el 39%, respectivamente.

Dada la evidencia que demuestra un claro beneficio en sobrevida, calidad de vida y costo-efectividad de esta terapia y ante la ausencia de un programa formal de ECMO en Chile, se decidió en el año 1998 constituir un Programa ECMO Neonatal-Pediátrico en la Unidad de Neonatología del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica (ECMO-UC), según las normas establecidas por la ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*), para pacientes que presenten insuficiencia respiratoria o cardiovascular grave reversible, refractaria al tratamiento convencional máximo.

Desde el año 1999 se inicia la preparación de un equipo multidisciplinario (neonatólogos, intensivistas pediátricos, cirujanos cardíacos e infantiles, enfermeras, perfusionistas, terapistas respiratorios, psicólogas) con entrenamiento en centros ECMO de los EE.UU. afiliados a la ELSO. Paralelamente, se adquirieron los equipos para conformar las primeras unidades de ECMO según recomendaciones de la ELSO. El entrenamiento se consolidó en Chile con un curso experimental en corderos. Se establecieron como criterios fundamentales de selección la reversibilidad de la patología respiratoria o cardíaca, la falla a la terapia máxima convencional, un peso ≥ 2 kg, edad gestacional ≥ 34 semanas, índice de oxigenación > 40, ventilación mecánica < 14 días y ausencia de lesión cerebral grave o falla multiorgánica.

Luego de 13 años, se ha consolidado el primer Programa de ECMO Neonatal-Pediátrico en Chile, primer centro Latinoamericano miembro de la ELSO. Desde el año 2003 al año 2015 se han ingresado 176 pacientes (150 RN y 26 niños) a nuestro programa ECMO, tanto por patología respiratoria como cardíaca grave (rango edad de 0 días a 11 años (Figura 45-7). El 72% de ellos sobrevivieron al alta y están actualmente en seguimiento. Los 50 pacientes que fallecieron tenían como enfermedad de base: hernia diafragmática congénita (n = 30), cardiopatía congénita operada con falla a la salida de circulación extracorpórea o arritmias (n = 10), hipertensión pulmonar persistente secundaria a sepsis, síndrome aspirativo meconial, déficit de SP-B o ABCA3 o sin causa definida (n = 9) y neumonía por *Bordetella pertussis* (n = 1). Dentro del grupo tratado con ECMO, destaca un grupo importante de niños con hernia diafragmática congénita grave, con una sobrevida al alta del 67% (62/92).

Al comparar el período antes y después del establecimiento de este programa ECMO en Chile, se encontró que la sobrevida del grupo total de RN con insuficiencia respiratoria grave (IO > 25) aumentó significativamente desde el 75% (75/100) en el período pre-ECMO al 91% (67/74) en el período ECMO, especialmente, en el grupo de RN con HDC. Durante el período ECMO, el 70% de estos pacientes con insuficiencia respiratoria grave fueron rescatados con iNO y/o VAFO, mientras que el 30% no mejoró, ingresando a ECMO el 76% de estos últimos.

El 100% de los sobrevivientes de nuestro programa está actualmente en un programa especial de seguimiento post-ECMO. Dentro del seguimiento neurológico, el Test de Bayley II a los 12 y 18 meses, muestra que sobre el 90% de los niños tiene índice de desarrollo mental (MDI) normal o levemente alterado y un índice de desarrollo psicomotor (PDI) normal o con alteración leve en más del 70%. Además, ningún paciente presenta alteraciones visuales o auditivas invalidantes.

Respecto del seguimiento respiratorio, el 83% de los pacientes tiene evaluación clínica broncopulmonar normal o levemente alterada a los 12 y18 meses.

El establecimiento de un programa ECMO en Chile se asoció a un aumento significativo en la sobrevida de RN cercanos a término con insuficiencia respiratoria grave. La terapia ECMO fue exitosa y no provocó secuelas invalidantes en la mayoría de los pacientes.

Así como también en Chile, en los últimos años se han formado nuevos programas ECMO neonatales-pediátricos en centros de alta complejidad y alto volumen de pacientes en varios países de Latinoamérica como Argentina, Colombia, Brasil, México, Paraguay, Costa Rica y Perú. La mayoría de los cuales han ingresado progresivamente a la ELSO y están fundando actualmente el capítulo ELSO latinoamericano.

Esperamos que estos nuevos programas ECMO como centros de referencia, asociados con un mejor manejo médico en red, impacten positivamente en la sobrevida de RN y niños con insuficiencia respiratoria o cardíaca y que puedan estar disponibles para un mayor número de pacientes de nuestra región en un futuro cercano.

CONCLUSIONES

La terapia ECMO, hoy llamada en forma más amplia *Extracorporeal Life Support* (ECLS), es una terapia estándar en Neonatología y Pediatría, con demostrados beneficios a corto y largo plazo. Es posible incorporarla a la práctica de terapia intensiva con buenos resultados en países en vías de desarrollo, pero requiere ser implementada en centros neonatales y pediátricos de alta complejidad, que cuenten con personal entrenado y con un alto nivel de compromiso.

En el futuro, los pacientes que se beneficien con ECLS serán progresivamente más complejos, por lo que se requerirá de nuevas modalidades de ECLS más simples, automáticas y con menor necesidad de anticoagulación, con el fin de minimizar sus riesgos y hacer posible su uso más prolongado. Así podrán ingresar RN y niños muy graves a ECLS en espera de un trasplante cardíaco o pulmonar, o como puente a dispositivos de asistencia ventricular. Incluso RN prematuros con falla cardiopulmonar grave se podrían beneficiar en el futuro con ECLS parciales por vía umbilical. Nuevos oxigenadores microporosos de baja resistencia podrían prescindir del uso de una bomba, donde la arteria y vena umbilical se usarían como *shunt* arteriovenoso. Además, RN con HDC podrían ingresar a ECLS en forma precoz para minimizar su daño pulmonar y favorecer el crecimiento pulmonar utilizando, por ejemplo, factores de crecimiento y/o ventilación líquida con perfluorocarbono asociados a ECLS.

De esta manera, esperamos que ECLS nos permita seguir asistiendo la función pulmonar y/o cardíaca en forma más racional, mientras se produce la reparación cardiopulmonar de procesos graves, pero reversibles.

BIBLIOGRAFÍA

Alvarado-Socarras JL, Gómez C *et al*. Current state of neonatal extracorporeal membrane oxygenation in Colombia: description of the first cases. Arch Cardiol Mex 2014; 84:121-27.

Arens J, Schoberer M, Lohr A *et al*. NeonatOx: a pumpless extracorporeal lung support for premature neonates. Artif Organs 2011; 35:997-1001.

Bae JO, Frischer JS, Waich M *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiac transplantation. J Pediatr Surg 2005; 40:1051-56.

Bartlett R. Physiology of ECLS. En: Annich GM, MacLaren G, Wilson JM *et al*. 4ª ed. ECMO: Extracorporeal cardiopulmonar support in critical care. Michigan: Ann Arbor, 2012; 11-31.

Bennett CC, Johnson A, Field DJ, Elbourne D. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 4 years. Lancet 2001; 357:1094-96.

Davis PJ, Firmin RK, Manktelow B *et al*. Long-term outcome following extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: the UK experience. J Pediatr 2004; 144:309-15.

ELSO Data Registry. ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Michigan: University of Michigan, 2016.

Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Departamento de Estadística e Información de Salud. Defunciones de menores de un año, por grupos de causas específicas y por servicio de salud 2004 y 2010. Estadística de Natalidad y Mortalidad, 2004 y 2010.

Hamutcu R, Nield TA, Garg M *et al*. Long-term pulmonary sequelae in children who were treated with extracorporeal membrane oxygenation for neonatal respiratory failure. Pediatrics 2004; 114:1292-96.

Karimova A, Brown K, Ridout D *et al*. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation: practice patterns and predictors of outcome in the UK. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94:F129-32.

Kattan J, Godoy L, Zavala A *et al*. Improvement of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia in recent years: effect of ECMO availability and associated factors. Pediatr Surg Int 2010; 26(7):671-76.

Kattan J, González A, Becker P *et al*. Survival of newborn infants with severe respiratory failure before and after establishing an extracorporeal membrane oxygenation program. Pediatr Crit Care Med 2013; 14:876-83.

Kattan, J, Guerrero X, Saldías MI *et al*. Seguimiento de recién nacidos graduados del primer programa de oxigenación con membrana extracorpórea en Chile. VIII Congreso Iberoamericano de Neonatología, Santiago, Chile, 2011.

Keller RL, Steinhorn RH. Extracorporeal membrane oxygenation in resource-limited countries. Pediatr Crit Care Med 2013; 14:900-02.

Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF *et al*. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1997; 131:55-62.

Kössel H, Bauer K, Kewitz G *et al*. Do we need new indications for ECMO in neonates pretreated with high-frequency ventilation and/or inhaled nitric oxide? Intensive Care Medicine 2000; 26:1489-95.

McNally H, Bennett CC, Elbourne D, Field DJ. United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 7 years. Pediatrics 2006; 117:e 845-54.

Moreno GE, Magliola R, Pilan ML *et al*. Mechanical circulatory support in pediatrics. Experience at the Hospital de Pediatria Dr. Juan P. Garrahan. Argentina. Arch Cardiol Mex 2014.

Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. Eur J Pediatr Surg 2006; 16:385-91.

Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2008; 16(3):CD001340.

Paden ML, Rycus PT, Thiagarajan RR. Update and outcomes in extracorporeal life support. Semin Perinatol 2014; 38:65-70.

Pawlik TD, Porta NF, Steinhorn RH *et al*. Medical and financial impact of a neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the nitric oxide era. Pediatrics 2009; 123:e17-24.

Petrou S, Edwards L. Cost effectiveness analysis of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on four year results from the UK Collaborative ECMO Trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89:F263-268.

Smalley N, MacLaren G, Best D *et al.* Outcome in children with refractory pneumonia supported with extracorporeal membrane oxygenation. Intens Care Med 2012; 38:1001-07.

UK, Collaborative ECMO Trail Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Lancet 1996; 348:75-82.

Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: survival and predictors of mortality. Crit Care Med 2011; 39:364-370.

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

M. Luco I. • Á. González M. • C. Toro J.

46

CONCEPTOS Y FISIOLOGÍA

El *ductus* arterioso (DA) es un vaso sanguíneo que comunica el tronco de la arteria pulmonar con la aorta descendente. Es propio de la vida fetal, cuando permite que la mayor parte del débito del ventrículo derecho se desvíe hacia la aorta descendente. Esta función que es normal e indispensable para la circulación fetal, no lo es para el recién nacido, por lo que se contrae para después cerrarse en forma definitiva luego del nacimiento. Embriológicamente, corresponde a la porción distal del sexto arco aórtico. Histológicamente, el DA es un vaso con características únicas, distintas a las arterias elásticas que conecta: tiene una túnica media pobre en fibras elásticas y rica en fibras musculares lisas que están dispuestas en forma de una doble capa helicoidal, que le permiten contraerse y dilatarse. El tono vasomotor del DA está regulado por factores vasoconstrictores como el oxígeno (O_2), endotelina-1 y factores vasodilatadores como las prostaglandinas (PG), en especial PGE_2 y PGI_2 (prostaciclina). Aunque el mecanismo último por el cual el O_2 induce la contracción ductal no está del todo claro, existe evidencia de que el O_2 aumenta el calcio intracelular mediado por canales de K+ sensibles a ATP. Por otro lado, la administración prenatal de corticoides reduce significativamente la incidencia del DA persistente (DAP), dado que altos niveles de cortisol disminuyen la sensibilidad del DA a la PGE_2. La permeabilidad del DA en la etapa fetal está condicionada por la alta resistencia vascular pulmonar que asegura un flujo a través del DA, la baja presión parcial de O_2 a la que está sometido, a un alto nivel de prostaglandinas vasodilatadoras circulantes, especialmente del tipo E, y a una mayor síntesis de PGI_2 en especial frente a la hipoxia.

El cierre del DA luego de nacer ocurre en dos etapas:

- **Cierre funcional.** Habitualmente ocurre por vasoconstricción del *ductus* arterioso dentro de las primeras 48 h posnatales en el niño de término. Este proceso está condicionado por la acción constrictora del aumento de la PaO_2 luego de nacer, el descenso de las prostaglandinas circulantes y los cambios hemodinámicos neonatales, en especial la inversión de la relación entre las resistencias vasculares sistémica y pulmonar haciéndose la primera muy superior. El flujo a través del DA va disminuyendo con el progresivo descenso de la resistencia vascular pulmonar. Este cierre es funcional, pudiendo reabrirse en condiciones de hipoxia y acidosis.
- **Cierre anatómico.** Se completa entre las 2 y 8 semanas de vida y ocurre porque luego de la constricción se produce hipoxia al interior de la pared ductal, disrupción endotelial, muerte de las células musculares y una reacción inflamatoria local que conduce a la fibrosis y oclusión definitiva del lumen. Esta capacidad está reducida en el prematuro, lo que junto a su mayor respuesta a las prostaglandinas lo hace más susceptible a la reapertura, incluso después de obliterarse al flujo sanguíneo en forma completa.

INCIDENCIA

En la mayoría de los RN de término el DA se cierra dentro de las primeras 48 h de nacer. Sin embargo, en los prematuros el DA es más sensible a los efectos vasodilatadores de las PG, menos sensible a los efectos constrictores del oxígeno y su remodelación anatómica no se desarrolla bien. Como resultado de esto, el DA permanece abierto por varios días, y a pesar de que se pueda contraer, frecuentemente se reabre. Como se muestra en la Figura 46-1, la incidencia de DAP está inversamente relacionada con el peso de nacimiento, pero esta relación es más significativa con la edad gestacional, esto se explica por el carácter madurativo de esta patología. Esto es especialmente importante en los prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y que no recibieron corticoides antenatales en los cuales su incidencia es mucho mayor. Debido a esto, cerca del 50% de los prematuros < 28 semanas de gestación y cerca de 37% de los < 1.000 g son tratado por DAP en nuestra región. Las cifras de incidencia varían entre el 20% y el 40% para menores de 1.500 g y entre el 35% al 70% para los menores de 1.000 g. Estas variaciones se explican por diferencias en la población evaluada, el criterio diagnóstico usado (evaluación ecográfica universal o selectiva) y la mortalidad de los RN de muy bajo peso. Después de la edad gestacional,

Figura 46-1. Incidencia de DAP clínico y su tratamiento en 1.770 RN < 1.500 g nacidos en 16 unidades de la Red Neocosur años 2010-2011. Como se observa su diagnóstico es mayor a menor peso de nacimiento.

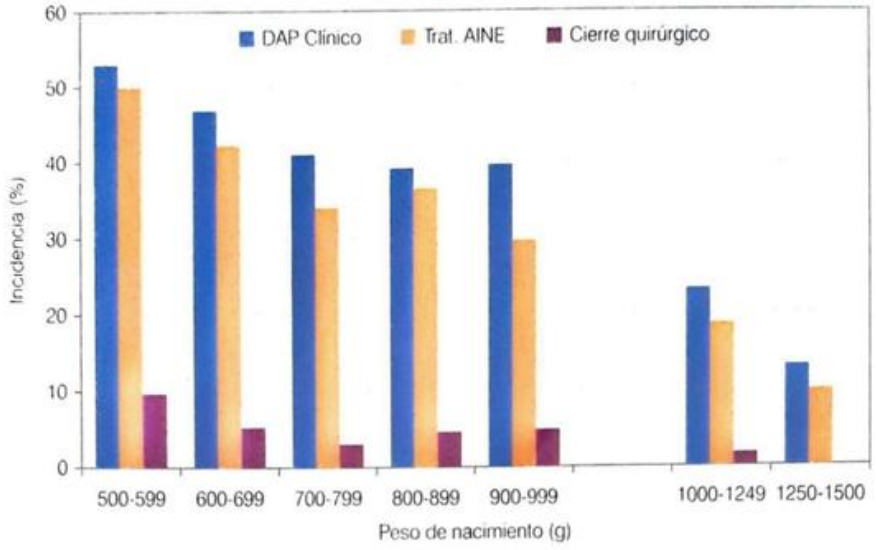
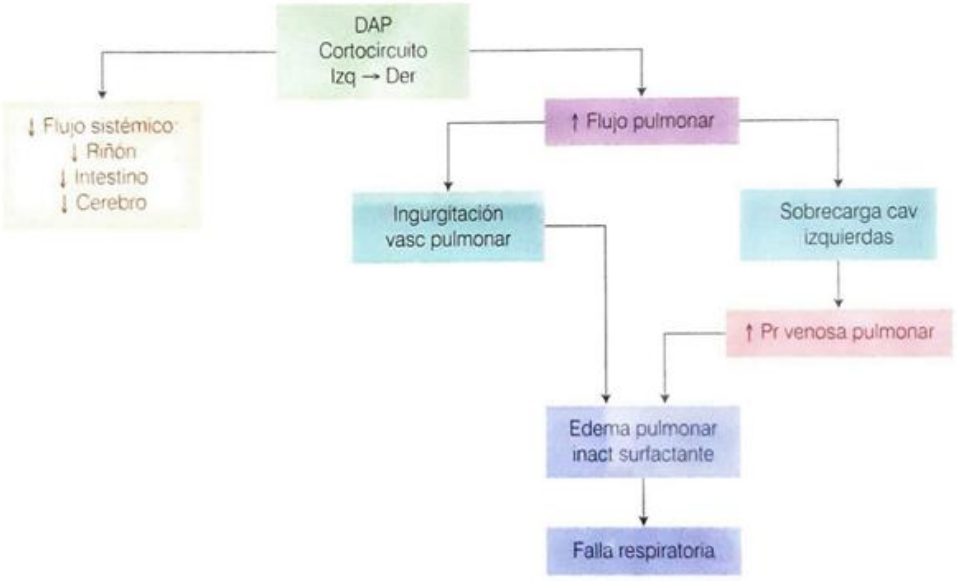


Figura 46-2. Esquema de las consecuencias hemodinámicas y respiratorias del DAP y sus interacciones.



los factores que se han asociado con una mayor persistencia del DAP son: la presencia de enfermedad respiratoria aguda (especialmente la enfermedad de membrana hialina), la excesiva administración de líquidos, las infecciones, la trombocitopenia y la altura sobre el nivel del mar. En los RN < 1.000 g la presencia de infección se asocia con una mayor incidencia de DAP, mayor porcentaje de reapertura y de DAP tardío. El hallazgo de DAP en un RNT está generalmente vinculado con un defecto anatómico del *ductus* o de otras partes del corazón; su incidencia es del 0,04%.

FISIOPATOLOGÍA

Las consecuencias clínicas del DAP se ilustran en la Figura 46-2. Al disminuir la resistencia vascular pulmonar, se produce un cortocircuito desde la circulación sistémica a la pulmonar (de izquierda a derecha) a través del DA, lo que aumenta significativamente el flujo hacia los pulmones. Esto produce ingurgitación vascular pulmonar, lo que asociado al aumento de la presión venosa pulmonar secundaria a la sobrecarga de cavidades izquierdas, aumenta la presión de filtración alveolocapilar, favoreciendo el edema pulmonar c

inactivación del surfactante. Todos estos hechos alteran la mecánica pulmonar, en especial su distensibilidad y compromete el intercambio gaseoso. En muchos casos, es un factor que dificulta el retiro de la ventilación mecánica y un aumento del riesgo de displasia broncopulmonar. En el prematuro están poco desarrollados los mecanismos compensadores de una sobrecarga de cavidades izquierdas, por lo que rápidamente desarrolla una insuficiencia ventricular de este lado.

Por otra parte, este cortocircuito produce un "robo de sangre" por el DA hacia el territorio pulmonar, especialmente durante el diástole, lo que disminuye el débito sistémico. Esto genera una disminución de la perfusión de varios órganos, lo que juega un importante papel en varios de los problemas clínicos asociados con la persistencia del DA. La redistribución del flujo sanguíneo sistémico se produce incluso en presencia de cortocircuitos pequeños, con disminución especialmente de los flujos mesentérico, renal y cerebral. De esta manera se puede entender el hecho de que la persistencia del DA se relaciona con disminución de la filtración glomerular y retención hídrica (disfunción renal), intolerancia alimentaria y predisposición a la enterocolitis necrotizante, anormalidades en el flujo vascular cerebral que pueden contribuir a la isquemia cerebral y hemorragia intracraneana.

Adicionalmente a los cambios respiratorios agudos ya descritos, existe evidencia en modelos de animales prematuros que el flujo pulmonar excesivo vinculado con DAP se asocia con desarrollo anormal de los vasos pulmonares. También hay demostración de menor desarrollo alveolar, disminución de la superficie alveolar y menor septación en modelos de animales prematuros con *ductus* y que esto no se produce al tratarlos con ibuprofeno. De esta forma el DAP puede contribuir al desarrollo de DBP. En los últimos años, con la mejoría de la sobrevida de los prematuros extremos varios autores han reportado una mayor incidencia de DBP, muchos de ellos la están desarrollando sin haber tenido un SDR severo y, por lo tanto, sin haber estado sometido a altas concentraciones de oxígeno ni volutrauma que son los factores de riesgo clásicos para DBP. En estos niños se ha encontrado que además de la prematurez, las tasas de DAP e infecciones, especialmente cuando se daban en forma simultánea, están entre los factores de riesgo más significativos para desarrollar DBP. En varios otros estudios epidemiológicos se relaciona el DAP con un mayor riesgo de DBP, algunos de ellos reportan una pobre función suprarrenal en prematuros extremos, que puede explicar la asociación de mayor incidencia de DAP, inflamación pulmonar, edema y posiblemente más infecciones, favoreciendo el desarrollo de DBP en ellos. A pesar de estas asociaciones, varias estrategias para prevenir o tratar el DAP no han sido exitosas en disminuir claramente las tasas de DBP.

DIAGNÓSTICO

Signos clínicos

El diagnóstico va asociado generalmente por un alto índice de sospecha. Como fue mencionado anteriormente el DA se asocia con menor edad gestacional, sepsis y síndrome de dificultad respiratoria. La sospecha surge al unir estos factores de riesgo con alguno de los signos clínicos característicos.

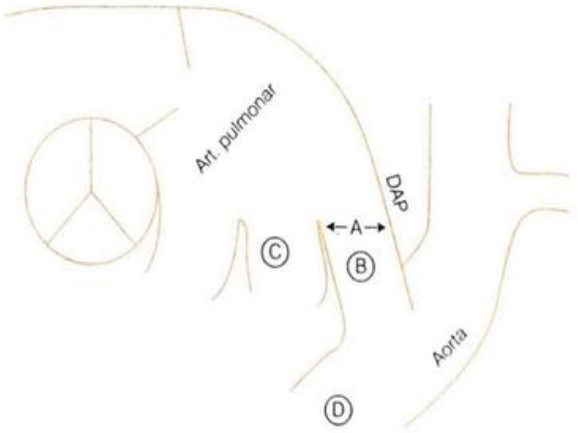
Aunque el cortocircuito de izquierda a derecha se presenta muy precoz dentro de la evolución de los niños de pretérmino, este no produce signos tempranos, por lo que el examen clínico, como forma exclusiva del diagnóstico DAP durante la primera semana de vida, tiene limitaciones bastante bien descritas de sensibilidad, especificidad y con una alta variabilidad interobservador. Dentro de los signos clínicos, la hipotensión es el signo más característico de un DAP significativo dentro de las primeras 48 h de vida. La posterior caída de la resistencia vascular pulmonar relacionada con un aumento de la velocidad del cortocircuito por el DA son los factores que favorecen la aparición del característico soplo sistólico, que se ausculta con mayor facilidad en la región infraclavicular izquierda e irradiado al dorso. Más tardíamente y frente a los mecanismos de adaptación al robo sistémico, el corazón intenta compensar aumentando el volumen eyectivo y la frecuencia cardíaca, lo que es evidenciado por un precordio hiperactivo, pulsos amplios y taquicardia. En un estudio de Skelton y cols. demostraron como la sensibilidad y especificidad de los distintos signos clínicos aumentaba en el transcurso de la primera semana para diagnosticar un DAP mayor a 1,5 mm. A modo de ejemplo la sensibilidad del soplo aumentaba del 0% durante el primer día al 78% al quinto; asimismo la especificidad aumentaba del 0% al 90%.

La presencia del DAP provoca a menudo una detención o retroceso de la mejoría respiratoria obtenida con el surfactante. Ello ocurre porque con la mejoría rápida de la mecánica pulmonar y oxigenación observadas luego de la administración del surfactante, la resistencia vascular pulmonar cae rápidamente favoreciendo el cortocircuito de izquierda a derecha a través del DA. Esto último puede ser tan importante que determina un aumento muy rápido del flujo sanguíneo hacia los pulmones, especialmente en los prematuros muy pequeños, lo que puede favorecer la hemorragia pulmonar observada en ocasiones postsurfactante (Capítulo 32: *Hemorragia pulmonar*).

Ecocardiografía

Si bien los signos clínicos son muy relevantes en el diagnóstico del DAP, el *gold standard* sigue siendo la ecocardiografía. Además, en los últimos años con la mayor disponibilidad de ecógrafos en la unidades de Neonatología y el mayor entrenamiento de los neonatólogos en su uso, se ha logrado caracterizar mejor el DA para definir cuándo este se constituye en un DAP hemodinámicamente significativo (DAPHS). El Dr. McNamara ha intentado aunar toda la evidencia disponible para poder estratificar a los DA y así lograr unificar criterios. En la Figura 46-3 se muestra un esquema de los sitios más frecuentemente evaluados para distinguir a un DAPHS, y en la Tabla 46-1, los valores de corte según cada estadio. Como primera medida, se considera el diámetro del DA, que es evaluado en fin de sístole, en la zona más estrecha de este. También se evalúa las características del flujo ductal, si este tiene un flujo irrestricto pulsátil, es concordante con un DAPHS severo, si es de velocidad baja es considerado como moderado y si es un flujo de alta velocidad (> 2,5 m/s), denota que este se encuentra en vías de

Figura 46-3. Sitios de evaluación ecocardiográfica de las dimensiones de *ductus* arterioso persistente (DAP) como de su significancia hemodinámica. A: sitio de medición del diámetro del DAP en cabo pulmonar, en que suele verse un punto hiperecogénico en su límite medial. B: sitio de interrogación con Doppler continuo de sentido y velocidad del flujo por el DAP. C: sitio de interrogación con Doppler pulsado en arteria pulmonar izquierda para cuantificar el hiperflujo pulmonar. D: sitio de interrogación con Doppler pulsado en aorta descendente para cuantificar el robo sistémico.



cierre. Por otro lado, el Doppler permite cuantificar el hiperflujo pulmonar midiendo el flujo diastólico anterógrado visible en diástole de la arteria pulmonar izquierda, siendo mínimo en DA no significativo, menor a 0,4 m/s en el moderado, o mayor en el severo. Es posible también, mediante el Doppler, evaluar el robo diastólico en diversos territorios como aorta descendente, arteria mesentérica o arteria cerebral media, para evidenciar la repercusión directa que puede tener un DAPHS. Así uno puede demostrar ausencia de robo diastólico en un DAP no significativo con flujo anterógrado presente en diástole y la ausencia de flujo o el flujo retrogrado en DAPHS moderado y severo, respectivamente. Por último, es posible cuantificar la sobrecarga de volumen del corazón izquierdo mediante la medición del diámetro de la aurícula izquierda en relación con el anillo aórtico. Así, una relación menor a 1,5, es considerada como una sobrecarga leve y una relación mayor a 2 como severa. Esta última medición puede tener una alta variabilidad interobservador por las características propias de la forma de la aurícula que dista mucho de ser una esfera perfecta.

Bioquímico

En los últimos años el péptido natriurético de tipo cerebral (BNP por sus siglas en inglés) y su precursor, se han erigido como marcadores de DAP, ya que sus niveles aumentarían en vinculación con la significancia hemodinámica de este y disminuirían con su cierre. Sin embargo, ha habido una variabilidad interestudio significativa, lo que ha derivado en no tener niveles de corte que sean universalmente aceptados. Posiblemente, esto se deba a que estos mismos péptidos se ven incrementados en relación con otros fenómenos como hipertensión pulmonar, lo que los hacen un marcador poco específico de esta condición particular. Otros han planteado una posible utilidad realizando medidas sucesivas y evaluar una tendencia, sobre todo en escenarios en que no se dispone de ecocardiografía. Nosotros no lo usamos de forma habitual.

ESTRATEGIAS DE CUÁNDO TRATAR EL *DUCTUS*

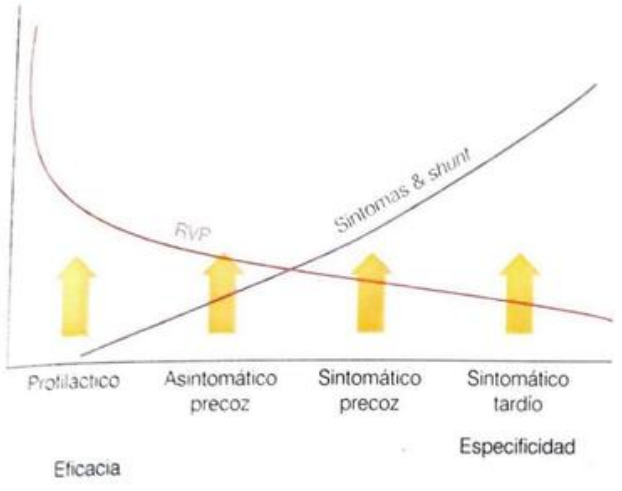
Si bien está claro que la presencia del DAPHS tiene efectos negativos en la función respiratoria como también de otros órganos, y se ha asociado (y probablemente está en la cadena causal) con secuelas de la prematurez, ha sido difícil comprobar que su tratamiento sea efectivo en producir beneficios a largo plazo. Por otra parte, existen potenciales efectos adversos del tratamiento, tanto médico como quirúrgico. También hay que considerar que un número importante de los DAP (especialmente aquellos no significativos y en niños de mayor edad gestacional) se cierran en forma espontánea. Por ello, existen diferentes opiniones y no existe consenso en a quiénes ni cuándo se debe tratar. Si bien existen múltiples estudios que evalúan distintas modalidades y tratamientos para el DAP, son pocos los estudios controlados con gran número de prematuros reclutados por lo que la evidencia de las distintas posturas no es tan clara. Es por esto, que en los últimos años ha existido una creciente tendencia en tratar solo a los DAP con signos claros de insuficiencia cardíaca o algún otro compromiso severo que solo sea explicable por la presencia del *ductus*.

A la luz de este debate se pueden simplificar las posiciones en cuatro estrategias de tratamiento graficados en la Figura 46-4. La más tolerante en que se trata solo el DAP con sintomatología y repercusión significativa, la más

Tabla 46-1. Criterios ecográficos para calificar significación hemodinámica del DAP

	DAP no HS	DAPHS moderado	DAPHS severo
Diámetro ductal (mm)	< 1,5	1,5-3	> 3
Veloc. sistólica pico (m/s)	> 2,5	1,5-2,5	< 1,5
Veloc. diastólica máx en API (m/s)	< 0,2	0,2-0,4	> 0,4
Flujo diastólico Ao descendente	Anterógrado	Ausente	Retrógrado
Relación AI/Ao	< 1,5	1,5-2	> 2

Figura 46-4. Períodos de Tratamiento para el DAP.



agresiva en que se trata al DA en forma profiláctica y, por último, dos intermedias, una en que se trata el DA antes de que este se haga sintomático y otra apenas aparezcan los síntomas. Ninguna de estas estrategias ha demostrado ser superior a las otras en asociación con resultados a largo plazo, pero tanto el tratamiento profiláctico, como el asintomático, han dado evidencia en relación con mejores resultados a corto plazo.

Tratamiento profiláctico en pacientes de alto riesgo

Indometacina. Esta es una de las estrategias más evaluadas, con más de 20 estudios controlados en prematuros de alto riesgo, durante las primeras 6 a 12 h de vida. Fowlie y cols., resume en un metaanálisis *Cochrane* los efectos de la indometacina profiláctica en 19 estudios que evaluaron 2.872 prematuros (la mayoría entre 500 y 1.500 g de peso): en ellos se demostró que su uso disminuía significativamente la HIV severa, el DAP sintomático y necesidad de cierre quirúrgico del *ductus*, sin embargo, no se logró mostrar beneficios en mortalidad ni en DBP, como tampoco en los resultados del neurodesarrollo a largo plazo (Tabla 46-2). Llama la atención

Tabla 46-2. Resultados de metaanálisis de 19 estudios indometacina profiláctica, adaptado de Fowlie y cols.

Outcome	N°	RR	IC 95 %
DAP sintomático	2.193	0,44	0,38 – 0,50
Cirugía DAP	1.791	0,51	0,37 – 0,71
HIV III-IV	2.588	0,66	0,53 – 0,82
Muerte	2.769	0,96	0,81 – 1,12
Muerte o discapacidad severa	1.491	1,02	0,90 – 1,15

que los beneficios a corto plazo no se traduzcan en efectos importantes a largo plazo. Incluso en algunos estudios reportan un leve aumento en los requerimientos de oxígeno en el grupo tratado con indometacina. Esto se podría explicar por la disfunción renal y retención hídrica observada, lo que pudiera afectar la función respiratoria. Muchos de los estudios incluyeron niños relativamente grandes (hasta 1.500 g) en los que el DAP no es tan prevalente, por lo que estos efectos adversos de la indometacina en retención hídrica y disfunción renal pueden contrarrestar los posibles efectos beneficiosos del cierre ductal.

Sin embargo, es necesario resaltar que en uno de los estudios, la Dra. Ment al realizar un análisis más fino de su serie, dio cuenta de que los pacientes hombres sí se benefician del tratamiento profiláctico, no solo en la reducción de hemorragias, sino que también en mejoría del neurodesarrollo a largo plazo.

En un estudio de cohorte más reciente, Jensen y cols. compararon el uso profiláctico de indometacina versus no uso en forma retrospectiva en más de 7.000 prematuros extremos de la Red del NIH en los E.E.U.U. Ellos no encontraron efectos significativos del uso de indometacina en DBP (RR: 0,89; 0,72-1,1) o muerte (RR 0,80; 0,64-1,01), aunque hubo cierta tendencia a favor del tratamiento. Al hacer un subanálisis encontraron efecto significativo de menor mortalidad (RR 0,74; 0,59-0,92) en los niños AEG (peso > p10 para EG) como también describen que en aquellas unidades donde más del 60% de los niños recibían indometacina profiláctica, la incidencia de DBP era significativamente menor, pero esto debe ser interpretado con cuidado, ya que pueden existir otros efectos que dependen de los centros, tipo de población y prácticas locales que no fueron evaluados y pueden influir.

Es debatible que la indometacina prevenga la HIV por medio de su acción en el DA o por una acción directa. Sin embargo, un estudio de la Dra. Liebowitz en una serie de más de 300 pacientes en San Francisco, demuestra que los RN que recibieron indometacina profiláctica, requirieron en menor frecuencia drogas vasoactivas, lo que indicaría que indometacina da una mayor estabilidad hemodinámica a nuestros pacientes más graves.

Todo esto revelaría que la profilaxis es probablemente beneficiosa, pero debe administrarse al grupo de mayor riesgo (prematuros muy inmaduros), para obtener resultados que sean significativos a largo plazo. En un estudio reciente realizado en nuestra Red colaborativa Neocosur se elaboró un puntaje para predecir el riesgo de hemorragia intraventricular severa, el cual podría ser de utilidad para identificar a la población de mayor riesgo y así decidir en quien utilizar profilaxis con indometacina.

Ibuprofeno. Si bien con ibuprofeno profiláctico hay menos estudios, este también ha demostrado disminuir la necesidad de cierre quirúrgico y de aparición DAP sintomático, sin embargo, no ha demostrado ningún impacto en la HIV ni DBP ni muerte, por lo que parece no estar indicado en esta etapa.

Tratamiento precoz antes de que manifieste síntomas

Una posición intermedia es la de evaluar la presencia del DAP precozmente y eventualmente tratarlo antes de que se haga sintomático, si este cumple ciertos criterios ecográficos específicos que lo hacen más riesgoso que perdure en el tiempo. Un metaanálisis por Cooke muestra que este tratamiento precoz disminuiría la aparición del DAP sintomático y los días de oxígeno en forma significativa. Sin embargo, estos estudios son de la década de los ochenta, por lo que puede ser que no sean aplicables a la realidad actual. Estudios más recientes, como el de Aranda y Kluckow, muestran que esta estrategia se traduciría en menores efectos negativos asociables con el DAP en el primero, como también hemorragia pulmonar severa en el segundo, además de la menor tasa de tratamiento farmacológico posterior. Al apoyar esta conducta, Rozé publica el 2015 un análisis de los pacientes ingresados al EPIPAGE-2, en que demuestra que los pacientes que tuvieron evaluación ecocardiográfica dentro de los primeros 3 días de vida, fueron tratados más frecuentemente para el cierre del DAP, pero tuvieron menor mortalidad y hemorragia pulmonar, sin aumentar la tasa de DBP o ECN. La teoría detrás de esta práctica es que sabiendo que el DAP es nocivo para el RN prematuro habría que atacarlo antes de que produzca daño, pero al mismo tiempo solo en la población de mayor riesgo, para evitar los posibles efectos nocivos del medicamento en pacientes que no se beneficiarían de su uso. Actualmente, se están realizando dos estudios controlados y aleatorizados europeos, evaluando los potenciales beneficios del uso de ibuprofeno en este escenario (TRIOCAPI y Baby OSCAR), por lo que esperamos que nos entreguen luces y evidencias en este tema.

Tratamiento sintomático precoz o tardío (cuando se hace DAPHS)

El tratamiento sintomático es probablemente el más ampliamente usado hoy en día, aunque no existe clara evidencia de su utilidad. Si bien el DAP se ha asociado con importantes morbilidades y efectos deletéreos, pocos estudios han evaluado bien su tratamiento. Si bien existen varios reportes de efectos benéficos a corto plazo, la mayoría de estos estudios son antiguos, con pequeño número de casos. Existe un pequeño estudio randomizado y controlado de Cotton y cols. que compara tratamiento médico con restricción hídrica y diuréticos versus cirugía precoz en 25 prematuros con DAPHS. Ellos encontraron que el grupo tratado con cirugía tuvo menor morbilidad respiratoria y menos días de ventilación mecánica. Existen varios estudios que comparan tratamiento precoz (cuando aparecen los síntomas) versus tardío (cuando síntomas son importantes). Muchos de ellos son antiguos y sin mucha diferencia entre los grupos, ya que los pacientes del grupo control frecuentemente recibía también tratamiento en forma de rescate. Clyman realizó un metaanálisis en 7 de esos estudios en que el grupo tardío se esperó para el tratamiento por al menos 6 días y, por lo tanto, estuvieron más expuestos a un DAPHS. En dicho análisis el tratamiento tardío se relacionó con mayor duración de ventilación mecánica y oxigenoterapia. Sin embargo, en un estudio más reciente, Sosenko y cols. comparó en forma controlada el tratamiento sintomático precoz versus tratamiento expectante-tardío (en que recibieron ibuprofeno solo aquellos que desarrollaron un DAPHS). Si bien el estudio terminó antes de tiempo por falta de disponibilidad del medicamento, enrolaron un número importante de pacientes (más de 100) y mostraron los siguientes resultados: en el grupo de tratamiento precoz los RN recibieron ibuprofeno en una mediana de edad de 3 días, en contraste en el grupo randomizado a tratamiento tardío, casi el 50% de estos últimos no recibieron tratamiento farmacológico y aquellos que lo recibieron, lo hicieron con una mediana de 11 días. No hubo ninguna diferencia en cuanto a incidencia de DBP, mortalidad, ECN, retinopatía, hemorragia intracraneana o leucomalacia periventricular, por lo tanto, no se demostraron ventajas del tratamiento precoz. No hay ningún estudio que haya comparado el tratamiento sintomático versus el no tratamiento en forma absoluta. Aunque han aparecido algunos reportes retrospectivos de unidades que nunca cierran *ductus* farmacológicamente, pero sin ningún grupo control. Por otra parte, dos reportes recientes que comparan épocas de tratamiento precoz/profiláctica versus expectante/tardía han demostrado un aumento de la incidencia de morbilidad respiratoria, DBP, o el *outcome* combinado DBP o muerte con la estrategia expectante, por consiguiente, esta pregunta aún no está resuelta y es necesario que se realicen nuevos estudios controlados grandes que den respuesta a estas interrogantes.

Recomendaciones

Basado en esta evidencia, nosotros proponemos que durante el período de transición en la población menor de 28 semanas, se considere realizar una ecocardiografía precoz ojalá dentro de las primeras 6 a 12 h de vida (Figura 46-5). Si el DA se encuentra por sobre los 2 mm, este debiese ser tratado por la baja probabilidad de que este cierre espontáneamente. Si no se cuenta con ecocardiografía para realizar este tamizaje, se propone precozmente calcular el riesgo específico de este RN

Figura 46-5. Esquema de tratamiento profiláctico en el prematuro < 28 semanas.

Tabla 46-3. Medicamentos usados para tratar el DAP y sus dosis

Medicamento	Dosis	Vía	Contraindicaciones / precauciones
Indometacina	< 48 h: 0,2 mg/kg seguida de 2 dosis de 0,1 mg/kg c/12 h 2 a 7 días: 0,2 mg/kg seguida de 2 dosis de 0,2 mg/kg c/12 h > 7 días: 0,2 mg/kg seguida de 2 dosis de 0,25 mg/kg c/12 h	iv	Falla renal: BUN > 50 mg% o creatinina > 1,8 mg% Plaquetas < 50.000/mm³ Evidencias de diátesis hemorrágica Enterocolitis necrotizante No dar en bolo, infusión lenta en 2-3 h
Ibuprofeno	10 mg/kg inicial, seguida de 2 dosis de 5 mg/kg cada 24 horas	iv Oral	Plaquetas < 50.000/mm³ Evidencias de diátesis hemorrágica
Paracetamol	15 mg/kg/ dosis cada 6 horas por 3 a 5 días. Se recomienda realizar ecocardiografía luego de 3 días de tratamiento y evaluar suspensión	iv Oral	No usar en pacientes con falla hepática Se recomienda vigilar pruebas hepáticas cada 24-48 h

de presentar HIV severa (www.neocosur.org). Si este es mayor al 30%, el paciente debiese recibir indometacina profiláctica. Para la etapa posterior a la transición apoyamos el uso del tratamiento farmacológico en el caso de que el DA presente signos clínicos o ecográficos de significancia hemodinámica.

TRATAMIENTO

Medidas generales. Se deben utilizar mientras se espera cierre espontáneo, farmacológico o quirúrgico del DAP, estas se resumen en:

- Ambiente térmico neutro: para minimizar la demanda de oxígeno.
- Adecuada oxigenación y apoyo ventilatorio si es necesario. El apoyo ventilatorio incluye utilización de PEEP moderadamente alto para disminuir el edema pulmonar y consecuencias del cortocircuito a través del DAP.
- Evitar aporte excesivo de líquidos durante la transición. Existe evidencia de mayor incidencia de DAP y mayor compromiso respiratorio asociado con un aporte altos de volumen durante este período. Una vez establecido el DAP significativo, no habría utilidad en la restricción de fluidos excesiva y puede ser incluso perjudicial para la función renal en el caso del uso concomitante de inhibidores de la ciclooxigenasa.
- Mantener hematocrito mayor al 35% en paciente con DAP muy significativo. Para disminuir el cortocircuito a través del *ductus*, y mejorar la entrega de oxígeno cuando la perfusión está limitada.
- No recomendamos el uso rutinario de furosemida durante las dos primeras semanas de vida, ya que estimularía la secreción de PGE_2 y su uso precoz ha demostrado una mayor asociación con DAP que cuando se utilizan otros diuréticos como la clorotiazida.

Medidas farmacológicas. El DA se mantiene permeable como efecto de las prostaglandinas circulantes y tanto la indometacina como el ibuprofeno son drogas inhibitorias de estas. Se han comparado la eficiencia de estas drogas en múltiples estudios que se han resumido en un metaanálisis de Ohlsson el 2015, que concluye que ambas drogas son igualmente efectivas en conseguir el cierre ductal. Sin embargo, el ibuprofeno muestra menor asociación con oliguria y enterocolitis necrotizante que la indometacina. A la vez, se ha reportado menor flujo cerebral transitorio durante la infusión de indometacina, lo que se ve en menor cuantía con el uso de ibuprofeno o cuando uno se asegura que la infusión de indometacina pase en al menos 60 minutos. Frente a la evidencia disponible parece razonable el usar la indometacina para profilaxis o tratamiento precoz, ya que es con esta droga con la cual se han evidenciado beneficios en la prevención de LMPV e HIV, pero para el tratamiento sintomático puede usarse tanto ibuprofeno como indometacina, privilegiando la primera si es que hubiese signos de daño renal (creatininemia mayor a 1,8 mg/dL u oliguria). Ver en Tabla 46-3 las dosis y precauciones, también revisar Capítulo 81: *Guía farmacológica*. Hay que tener en cuenta que existen diversas preparaciones de ibuprofeno en el mercado y que, por lo tanto, podrían verse efectos diferentes en nuestros pacientes que los descritos en la literatura. Tanto los estudios de Van Overmeire como el de Lago fueron realizados con ibuprofeno lisina que parece ser más efectivo que la preparación de ibuprofeno sódico que es el preparado más ampliamente disponible para cierre ductal hoy en día en nuestro medio.

En los últimos años y debido a los altos costos de la indometacina e ibuprofeno intravenoso, han aparecido estudios probando al eficacia del ibuprofeno oral y paracetamol intravenoso y oral, medicamentos más económicos y ampliamente disponibles. En relación con el primero, un estudio turco publicado el 2011 por Gokmen y cols. mostró que el ibuprofeno oral era incluso significativamente más efectivo que el intravenoso en cierre de DAP en 102 RN menores de 1.500 g (85% versus 62%), sin otra diferencia en los otros resultados evaluados. El 2012 este mismo grupo publicó un nuevo estudio aleatorizado, pero esta vez con 80 RN menores de 1.000 g mostrando efectividad similar que en el estudio anterior y a favor del ibuprofeno oral. El problema es que el ibuprofeno oral ha demostrado una gran variabilidad farmacodinámica interindividual que hacen tomar

con cautela estos resultados, sobre todo hasta que no haya datos de seguimiento a más largo plazo.

A la vez, el 2013 se publicaron dos estudios en que comparaban paracetamol versus ibuprofeno. Dang y cols. aleatorizaron y administraron abiertamente ibuprofeno o paracetamol oral en menores de 34 semanas, encontrando tasas de cierre similares en ambos grupos cercanas al 80%. Oncel y cols., por otro lado, randomizaron a 90 RN menores de 30 semanas a ibuprofeno oral o paracetamol logrando cierres similares cercanos al 75% de cada grupo. Finalmente, el 2015, Dash y cols. aleatorizaron 77 RN menores de 1.500 g a paracetamol oral versus indometacina logrando en ambos grupos cierres ductales por sobre el 90%. Todos estos resultados son alentadores, sobre todo al considerar que el paracetamol tendría otra vía de acción que las drogas habituales, por lo tanto, podrían ser complementarias y con efectos adversos probablemente menores del sistema renal y sin compromiso hepático significativo por los resultados previamente señalados. Aún parece precoz el recomendar el paracetamol como droga de primera línea, pero parece razonable el usarla ante el fallo o contraindicación de las drogas habituales.

Cierre quirúrgico. La ligadura quirúrgica del DAP es generalmente la segunda alternativa de tratamiento cuando fracasa la vía farmacológica o cuando está contraindicada. Descrito desde el año 1978 por Cotton y cols., por medio de una toracotomía lateral, puede abordarse el DA y "clampearse" o ligarse. Se ha usado también clampeo con *clip* mediante técnica toracoscópica videoasistida en prematuros grandes.

Esto se ha conseguido con buenos resultados y una aceptable ocurrencia de morbilidad. Existe solo un estudio randomizado controlado que comparó cierre médico versus quirúrgico como tratamiento inicial del DAP, que demostró que la cirugía si bien es más efectiva en cerrar el DAP, se asocia con complicaciones como neumotórax y retinopatía del prematuro. Sin embargo, este estudio fue llevado a cabo hace más de 30 años, período en que han ocurrido cambios en las prácticas clínicas, haciendo al cierre quirúrgico ductal más seguro.

Si bien la ligadura se ha vinculado con mejoría rápida en la mecánica pulmonar, tanto en nuestra experiencia como en otras publicaciones, un número significativo de niños sufre cierto deterioro de su condición clínica luego de la cirugía, en especial en su hemodinamia y condición respiratoria, lo que es mucho más frecuente en los de extremo bajo peso. Esto ha sido bien estudiado por el grupo liderado por el Dr. McNamara, quienes han descrito un síndrome de hipodébito en algunos pacientes con menor reserva cardiovascular gatillado por la disminución brusca del retorno venoso y el aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo. El grupo ha descrito un sistema de tamizaje una hora posterior a la intervención quirúrgica para determinar quiénes requerirían apoyo con milrinona, con la que ha demostrado una mejora del gasto cardíaco en menos de 18 h de tratamiento, una disminución del requerimiento de otras drogas vasoactivas y apoyo respiratorio comparado con sus series históricas.

En los últimos años, se han reportado asociaciones en estudios observacionales del cierre quirúrgico con morbilidades neonatales con efectos deletéreos a mayor plazo como la DBP, retinopatía del prematuro y deterioro del neurodesarrollo.

Sin embargo, vale resaltar dos factores esenciales que desaconsejan el tomar conclusiones apresuradas respecto a estos datos. Primero, estos mismos estudios muestran que el riesgo combinado de morbilidad más mortalidad no es diferente entre los dos grupos. Esto gracias a un aumento significativo de la mortalidad de los pacientes no sometidos a la ligadura del DA, así como es demostrado en una metaanálisis de Weisz realizado el 2014. En segundo lugar, los resultados de estos estudios son ajustados por factores de riesgo en análisis multivariados. Estos factores de riesgo son todos antenatales, no hay ninguno posnatal. Los niños que van a ligarse el DA en general, lo hacen en torno a la cuarta semana de vida, donde ya han presentado, mayor o menor tasa de infección, ECN, días de VM, requerimiento de drogas vasoactivas, etc., todos determinantes de los *outcomes* medidos y, a la vez, de la decisión del clínico de llevar al paciente específico a un cierre quirúrgico. Por lo tanto, todos estos estudios poseen variables confundentes, que en forma sistemática no han sido consideradas en el análisis de los resultados. Por lo tanto, es necesario evaluar con cautela estos resultados.

Recientemente, un estudio de cohorte retrospectivo grande, de los mismos autores del metaanálisis, corrige los errores comentados a través de ajustes por gravedad, no solo en variables perinatales, sino también usando variables posnatales preligadura. Este estudio concluye que el cierre quirúrgico entre prematuros < 28 semanas no fue asociado con mayor mortalidad o alteración del neurodesarrollo, ni hubo diferencias en DBP, retinopatía del prematuro entre los sobrevivientes. Incluso la mortalidad fue más baja en el grupo que se sometió a cierre quirúrgico al aplicar los ajustes, aunque no se puede excluir un error de sobrevida residual. Los autores comentan que las asociaciones reportadas previamente, del cierre quirúrgico con morbilidad aumentada, pueden ser por error derivado de los confundentes por indicación.

Por otra parte, un estudio de cohorte controlado, que evaluó dos estrategias de tratamiento quirúrgico del *ductus* en RN prematuros menores de 27 semanas denominadas "temprana", prontamente post falla de cierre con indometacina o "selectiva", la cual tolera la presencia de un *shunt* ductal y usaron la ligadura quirúrgica solo si se cumplían criterios específicos (hipotensión persistente dependiente de inótropos y/o soporte respiratorio en escalada). Ellos encontraron que la estrategia selectiva se asoció con una modesta, pero significativa disminución en la tasa de enterocolitis necrotizante y sin vinculación con mayor DBP ni alteración del neurodesarrollo a los 18 a 36 meses. El retraso de la cirugía parece ser beneficioso debido a evidencia acumulada que sugiere que varias de las morbilidades relacionadas con el cierre quirúrgico (hipotensión posligadura, parálisis de cuerda vocal, DBP y alteraciones del neurodesarrollo) son reducidas cuando el cierre es retardado.

Sin embargo, es necesario mencionar que ha sido reportado que una exposición prolongada a un DAPHS disminuye la saturación de oxígeno cerebral y resulta en una disminución de volumen de regiones cerebrales a la edad de término. Por ello, pareciera que aquellos casos con DAPHS importante no conviene esperar mucho. Son necesarios más estudios para tener una mejor evidencia que nos ayude a definir el mejor momento de la cirugía.

El éxito de la cirugía depende también de la experiencia de los equipos tratantes y del volumen de los pacientes tratados. Es recomendable que pacientes prematuros extremos con DAP se traten en centros especializados en cardiocirugía neonatal y en unidades de cuidado intensivo neonatal con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes, tanto quirúrgico como médico de las posibles complicaciones derivadas de esta terapia.

BIBLIOGRAFÍA

Alpan G, Mauray F, Clyman RI. Effect of patent ductus arteriosus on water accumulation and protein permeability in the premature lungs of mechanically ventilated premature lambs. Pediatr Res 1989; 26:570-75.

Aranda J, Clyman R, Clyman RI *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. Am J Perinatol 2008; 26(03):235-45.

Bancalari E, Claure N, González A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. Biol Neonate 2005; 88:192-201.

Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. Pediatrics 2007; 119(6):1165-74.

Clyman RI, Chan CY, Mauray F *et al.* Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: The roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. Pediatr Res 1999; 45:19-29.

Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. J Pediatr 2007; 150:216-19.

Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2.

Cotton RB, Stahlman MT, Berder HW *et al.* Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr 1978; 93:647-51.

De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T *et al.* Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. J Pediatr 2012; 161(3):404-08.

El-Khuffash AF, Jain A, Weisz D *et al.* Assessment and treatment of post patent ductus arteriosus ligation syndrome. J Pediatr 2014; 165(1):46-52.

Fajardo MF, Claure N, Swaminathan S *et al.* Effect of positive end-expiratory pressure on ductal shunting and systemic blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. Neonatology 2014; 105(1):9-13.

Foglia EE, Schmidt B. Neurodevelopmental outcomes following surgical ligation for patent ductus arteriosus among extremely preterm infants. Case closed? JAMA Pediatr. Published online March 06, 2017.

Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD000174. Evidence?Based Child Health: A Cochrane Review Journal 2010; 5(1):416-71.

Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. Biol Neonate 1980; 38:96-105.

Gersony WM, Peckham CJ, Ellison RC *et al.* Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a National Colaborative Study. J Pediatr 1983; 102(6):895.

González A, Ventura-Juncá P. Incidencia de ductus arterioso persistente RN < 2.000 g. Rev Chil Pediatr 1991; 62:354-58.

González A, Sosenko IRS, Chandar J *et al.* Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1.000 grams or less. J Pediatr 1996; 128:470-78.

Hammerman C, Glaser J, Schimmel MS *et al.* Continuous versus multiple rapid infusions of indomethacin: Effects on cerebral blood flow velocity. Pediatrics 1995; 95:244-48.

Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. J Pediatr 2010; 157:381-87.

Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS *et al.* Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis. J Pediatr 2007; 150:229-34.

Kaempf JW, Wu YX, Kaempf AJ *et al.* What happens when the patent ductus arteriosus is treated less aggressively in very low birth weight infants? J Perinatol 2012; 32:344-48.

Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow and pulmonary hemorrhage. J Pediatr 2000; 137:68-72.

Kluckow M, Jeffery M, Gill A *et al.* A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. Arch Disease Child Fetal Neonatal Ed. 2014; 99(2):F99-F104.

Koch J, Hensley G, Roy L *et al.* Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. Pediatrics 2006; 117(4):1113-21.

Liebowitz M, Koo J, Wickremasinghe A *et al.* Effects of Prophylactic Indomethacin on Vasopressor-Dependent Hypotension in Extremely Preterm Infants. J Pediatr December 2016. doi:10.1016/j.jpeds.2016.11.008.

Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic indomethacin compared with delayed conservative management of the patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: effects on neonatal outcomes. J Pediatr 2017; 187:119-26.

Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L *et al.* A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage invery low birth weight infants and the effect of prophylacticindomethacin. J Perinatol 2013; 34(1):43-48.

McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007; 92:F424-F427.

Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE *et al.* Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: A North Carolina Population-based Study of Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 1999; 104:1345-50.

Ment LR, Vohr BR, Makuch RW *et al.* Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. J Pediatr 2004; 145(6):832-34.

Mosca F, Bray M, Lattanzio M *et al.* Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with PDA. J Pediatr 1997; 131:549-54.

Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2015; (2):CD003481. (Review).

Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (2):CD003481.

Perlman JM, Hill A, Volpe J. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: Ductal steal in the premature infant. J Pediatr 1981; 9:767-71.

Raval MV, Laughon M, Bose CL, Phillips J. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: Who really benefits, and at what cost? J Pediatr Surg 2007; 42(1):69-75.

Reller MD, Buffkin DC, Colasurdo MA *et al.* Ductal patency in neonates with respiratory distress syndrome: A randomized surfactant trial. Arch Pediatr Adolesc Med 1991; 145:1017-20.

Rojas M, González A, Bancalari E *et al.* Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. J Pediatr 1995; 126:605-10.

Rozé J-C, Cambonie G, Marchand-Martin L *et al*. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. JAMA 2015; 313(24):2441.

Shimada S, Kasai T, Hoshi A *et al*. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. Pediatr Int 2003; 45:255-62.

Sosenko IRS, Fajardo MF, Fajardo MF *et al*. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. J Pediatr 2012; 160(6):929-35.

Sperandio M, Beedgen B, Feneberg R *et al*. Effectiveness and side effects of an escalating, stepwise approach to indomethacin treatment for symptomatic PDA in premature infants below 33 weeks. Pediatrics 2005; 116:1361-66.

Stefano JL, Abbasi S, Pearlman SA *et al*. Closure of the ductus arteriosus with indomethacin in ventilated neonates with RDS: Effects of pulmonary compliance and ventilation. Am Rev Respir Dis 1991; 143:236-39.

Tammela O, Ojala R, Iivainen T *et al*. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. J Pediatr 1999; 134:552-57.

Taylor AF, Morrow WR Rally KP *et al*. Left ventricular dysfunction following ligation of the ductus arteriosus in the preterm baboon. J Surg Res 1990; 48:590-96.

Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D *et al*. Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. J Perinatol 2008; 28:803-10.

Toro C, González A, Becker P *et al*. Resultados precoces y alejados del tratamiento quirúrgico del DAP en RN prematuros de muy bajo peso. Libro de Resúmenes 2do Congreso Chileno de Neonatología, Santiago, Chile, 2006.

Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D *et al*. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000; 343:674-681.

Watterberg KL, Scott S, Backstrom C, Gifford KL, Cook KL. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: Airway inflammation and patent ductus arteriosus. Pediatrics 2000; 105:320-24.

Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA Ligation and Health Outcomes: A Meta-analysis. Pediatrics 2014; 133(4):e1024-e1046.

Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E *et al*. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation With Death or Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants. JAMA Pediatr. Published online March 06, 2017. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.5143

MÉTODOS DE EVALUACIÓN HEMODINÁMICA EN EL RECIÉN NACIDO

47

M. Luco I. • F. Santelices R.

Los recién nacidos tienen características específicas, que hacen su evaluación hemodinámica particularmente difícil y desafiante. Primero, por la condición evolutiva de estos, ya que nuestros pacientes presentan cambios drásticos en su circulación con cortocircuitos fisiológicos que complejizan su estudio y amplían el rango de normalidad. Segundo, su tamaño. Nuestros pacientes son extremadamente pequeños, lo que dificulta realizar procedimientos invasivos para evaluarlos en forma más certera y, a la vez, debemos contar con métodos que sean extremadamente precisos para lograr este objetivo. Junto con esto, debemos adaptar nuestros métodos y valores de referencia a niños que presentan un amplio rango de peso. Como último punto, nuestros recién nacidos no solo deben sobrevivir a la unidad de cuidados críticos, debemos tener como objetivo que nuestros graduados vivan y vivan bien por 70 u 80 años. Está responsabilidad no la tiene ningún otro intensivista y debiera ser nuestro continuo aliciente: tenemos que poder evaluar de forma más precisa qué es lo que necesita nuestro paciente para lograr oxigenar de forma adecuada cada una de sus órganos durante el complejo período neonatal y así evitar posibles secuelas.

A continuación, describiremos el armamento disponible hoy en día para evaluar a nuestros pacientes y sus capacidades específicas al momento de ser aplicadas a nuestra población neonatal.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN TRADICIONALES

Las barreras propias de nuestra población anteriormente señaladas, nos han hecho depender en mayor proporción de los métodos indirectos de evaluación hemodinámica, como son la presión arterial, frecuencia cardíaca, débito urinario, llene capilar, acidosis metabólica y niveles de lactato. Todos ellos son herramientas muy útiles en el día a día de nuestro quehacer clínico, ya que en general son fáciles de medir. Pero todos ellos comparten una falla de precisión al ser usados como métodos diagnósticos y muchos de ellos tienden a dar luz a eventos en forma más tardía, cuando el daño ya está establecido. A continuación, se describirá las características de estos métodos y se entregará la información que actualmente existe en relación con la capacidad predictiva de algunos de ellos.

Presión arterial

La presión arterial (PA) es uno de los métodos más usados por los clínicos. Sus ventajas son claras, porque es fácil de implementar y uno puede obtener datos en tiempo real y en forma continua. La hipotensión se ha correlacionado con mayor tasa de hemorragia intracraneana, muerte y otros *outcome* neonatales negativos. Sin embargo, los valores de corte para definir hipotensión no son universales y son difíciles de definir. Durante el período de transición se suele usar, en forma arbitraria, el corte de una presión arterial media (PAM) equivalente a la edad gestacional del paciente. Este valor no es aplicable después de la primera semana de vida, ya que la PA se va incrementando normalmente con los días (ver Capítulo 5: *Examen físico y evaluación de la edad gestacional* y Capítulo 48: *Shock*). La PA es el producto entre el gasto cardíaco (GC) y la resistencia vascular sistémica (RVS) (PA=GC x RVS), por lo tanto, es evidente el problema derivado de usar esta sola medida para diagnosticar y tratar el *shock*. Además, diversos estudios nos han mostrado la poca correlación que existe entre la PA y el flujo sistémico o cerebral. Es por ello, que pese a que la PA sigue siendo muy útil en la evaluación hemodinámica de nuestros pacientes, esta debería considerarse junto y en relación con otros parámetros que nos entreguen información respecto de la perfusión, RVS o GC de nuestro paciente.

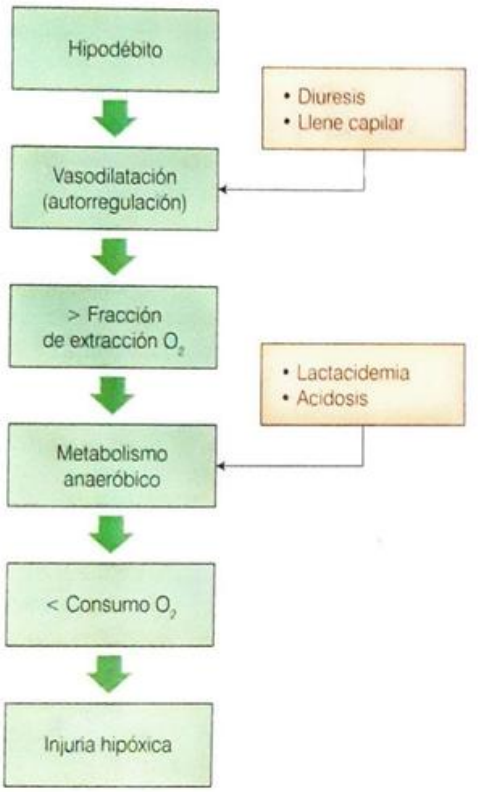
Marcadores indirectos de perfusión

A medida que el compromiso hemodinámico avanza, existen signos clínicos y marcadores de laboratorio que han sido utilizados para pesquisar la insuficiencia cardíaca. Como se demuestra en la Figura 47-1, estos son marcadores que nos alertan cuando el daño ya se encuentra establecido y, por lo tanto, son más tardíos y, por otra parte, pueden ser poco específicos, sobre todo en el período de transición neonatal. Algunos de estos parámetros y sus respectivos datos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se encuentran resumidos en la Tabla 47-1.

Tabla 47-1. Valores de sensibilidad (Sens), especificidad (Esp), predictivo positivo (VPP) y predictivo negativo (VPN), para diferentes marcadores, en el diagnóstico de hipodébito sistémico en población neonatal, según punto de corte. Adaptado de Osborn, 2004 y Militin, 2009.

Variable	Valor de corte	Sens%	Esp%	VPP%	VPN%
PAM	< EG	30	88	71	85
Llene capilar (LC)	> 4 s	29	96	55	88
Lactato	> 2.8 mmol/L	100	60	NC	NC
PAM + LC	30 mmHg y 3 s	78	63	31	NC
LC+ lactato	> 4 mmol/L y > 4 s	50	97	80	88

Figura 47-1. Progresión fisiopatológica frente al hipodébito, incluyendo líneas de defensas que se activan. Se destacan en globos en las etapas que pudiesen afectarse ciertos marcadores indirectos de perfusión.



Al evaluar cada uno de estos marcadores por separado, uno se da cuenta de los problemas que específicamente puede tener cada uno. Por ejemplo, la diuresis no parece ser útil durante las primeras horas de vida, ya que es normal un período de oliguria/anuria durante estas y, a la vez, puede ser muy influenciada por otros factores de arrastre osmótico, ya que los prematuros suelen tener un umbral de glucosuria menor que los pacientes pediátricos. Por otro lado, la lactacidemia, fuera de ser bastante tardía en el *shock*, puede alterarse con el uso de algunos medicamentos como la epinefrina. Es por esto que parece aconsejable tomar estos parámetros en conjunto, para determinar de forma más específica cuando el compromiso hemodinámico es real. Pero aun así podemos ver en nuestra tabla que los valores predictivos siguen siendo relativamente bajos. En la actividad clínica esto queda muy bien expresado en un estudio de Tibby, en el que compara el índice cardíaco medido versus el estimado por expertos intensivistas apoyado por todas la medidas indirectas existentes y se vio que la correlación era casi inexistente.

En resumen, estos marcadores son en general tardíos e inespecíficos y la mayoría de ellos no entregan un valor en forma continua.

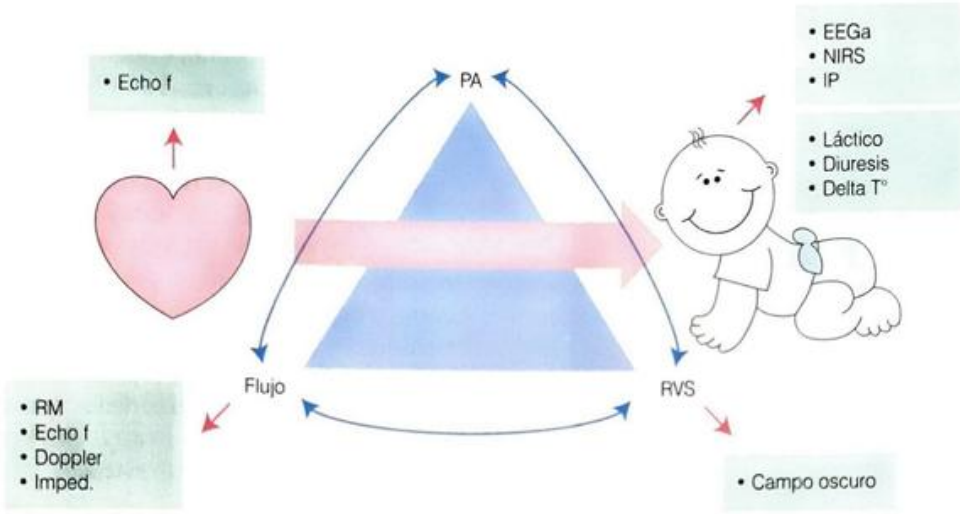
NUEVOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN HEMODINÁMICA

La mayoría de los nuevos métodos de evaluación hemodinámica no deben ser considerados como una competencia o un reemplazo de los métodos clásicos, sino más bien un complemento. En la Figura 47-2 uno puede ver los nuevos métodos de evaluación hemodinámica, relacionados con lo que miden. Así, uno puede separar estos en dos grandes grupos A) Evaluadores del gasto cardíaco y B) Evaluadores de perfusión regional o periférica.

Evaluadores del gasto cardíaco

Resonancia magnética. Someramente, podemos decir que mediante la creación de campos magnéticos que alinean los átomos de hidrógeno en el organismo, es posible ubicarlos en un plano tridimensional. Al aplicar esto con técnicas de contraste de fase, es posible evaluar cuanto se mueven estos protones durante un tiempo predeterminado. Así, la resonancia magnética (RM) puede entregarnos una señal en que su intensidad será proporcional a la velocidad en que se mueven los tejidos y en forma particular la sangre en correlación con el ciclo cardíaco. Esto ha convertido a la RM en el método no invasivo más preciso de la actualidad y considerado por mucho como el *gold standard* en este ámbito. En adultos está precisión ha sido confirmada al compararlo con métodos invasivos.

Figura 47-2. Se muestran las variables más relevantes en la entrega de una adecuada perfusión a nuestros pacientes. En los cuadros se destacan las herramientas de evaluación que existen en relación con cada una de estas variables. Echof: ecografía funcional. RM: resonancia magnética. Imped: cardioimpedianciometría. EEGa: electroencefalografía de amplitud integrada. NIRS: espectroscopía del infrarrojo cercano. IP: índice de perfusión periférica. Delta T°: diferencia de temperatura rectal y periférica.



Comparativamente, con la ecocardiografía, la RM ha demostrado mejor replicabilidad.

Un segundo beneficio que tiene la RM es que puede medir vasos relativamente pequeños en forma precisa. Esto parece muy útil en nuestra población debido a que el gasto cardíaco medido, a nivel de la válvula aortica o pulmonar no coinciden con el gasto cardíaco efectivo debido a los *shunts* intra y/o extracardíacos. Es así como en muchos estudios, se suma el flujo medido en la vena cava superior, al medido en la aorta descendente como subrogante del gasto cardíaco efectivo.

Su problema reside en la aplicabilidad clínica, por lo engorroso que suele ser llevar a estos pequeños a realizar este examen, como también que no entrega un monitoreo continuo de nuestros pacientes. Por lo tanto, parece que por el momento su rol seguirá siendo el de servir como *gold standard* de nuevas tecnologías.

Ecocardiografía funcional. La ecografía es un método ampliamente conocido en nuestras unidades. Esta técnica, que partió bajo el alero de los radiólogos, fue luego tomada por otras disciplinas de la medicina como han sido cardiólogos y luego anestesistas, intensivistas y urgenciólogos.

Mediante la emisión y recepción de ondas de ultra sonido se puede definir no solo las estructuras subyacentes y cómo estas cambian en el tiempo, sino que también mediante el Doppler es posible definir la velocidad de los flujos a investigar en zonas particulares, si es que se cumplen ciertos criterios.

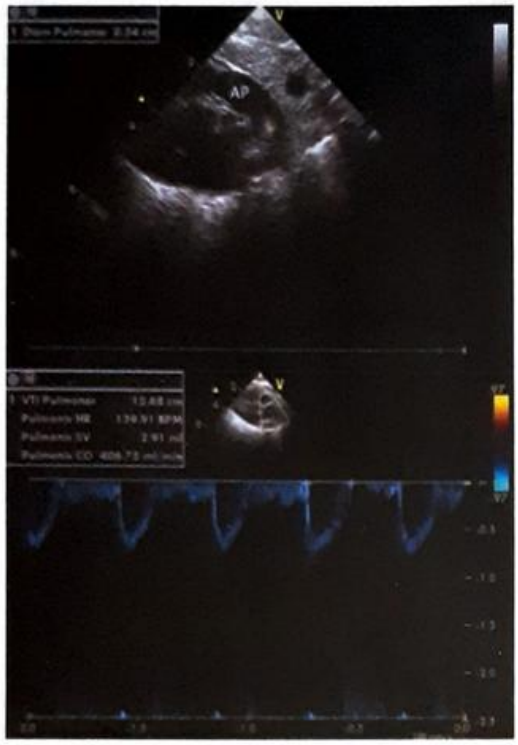
La ecocardiografía funcional (fECHO) es el uso del ultrasonido con el objetivo de evaluar la función miocardíaca, flujos pulmonares y sistémicos, como también los *shunts* intra y extracardíacos, al lado de la cuna del paciente y en tiempo real. Esta herramienta nos permite interpretar de mejor forma los cambios fisiopatológicos que presenta nuestro paciente y cómo responde a nuestras intervenciones. Se diferencia de la ecocardiografía realizada por parte del cardiólogo, ya que este dirige el examen a una evaluación centrada fundamentalmente en las características estructurales del corazón y su función en ese momento puntual es una fotografía. La fECHO nace de la necesidad de una evaluación más continua y en manos del clínico que se encuentra tomando decisiones minuto a minuto al lado del paciente. Es por esto que programas de entrenamiento y acreditación han surgido en Europa y Australasia y han ido esparciéndose por el mundo entero.

Si bien la fECHO es una herramienta muy útil en la toma de decisiones, uno debe ser muy responsable en la realización de este examen y hacerlo en forma completa para poder interpretar los hechos en forma cabal.

En el neonato hay múltiples escenarios en que la ecocardiografía puede ser útil, pero nos centraremos en los cuatro que en nuestra experiencia son los más frecuentes.

1. Sospecha de insuficiencia cardíaca. Principalmente, durante el período de transición del prematuro extremo o del recién nacido de término enfermo, pero también durante la evolución posterior de estos pacientes uno puede sospechar la presencia de insuficiencia cardíaca tanto por hipotensión o por signos más indirectos ya revisados en este capítulo como llene capilar, acidosis metabólica o débito urinario. A estos niños se les puede realizar ecocardiografía con el objetivo de apoyar esta sospecha y también evaluar posibles causas. Para el primer objetivo es necesario determinar gasto cardíaco. Si este es bajo, podemos estar en frente a un síndrome de hipodébito, si es elevado podemos estar frente a un *shock* caliente. El gasto cardíaco ante la ausencia de *shunt* extra o intracardíacos es posible de medir a nivel de la válvula aórtica. Sin embargo, gran parte de nuestra población presenta *ductus*

Figura 47-3. En la imagen superior se visualiza la válvula pulmonar (VP) durante el sístole y la medición de su diámetro para estimar el gasto cardíaco (GC). En la imagen inferior se muestra la medición de la velocidad de flujo en el tiempo que pasa por la VP y la medición necesaria para calcular el GC. AP: arteria pulmonar.



arterioso permeable que presenta corto circuito de izquierda a derecha. Este hecho nos hace sobrestimar el GC si es medido a nivel de la válvula aórtica, ya que parte de este flujo no llegará al flujo sistémico sino que al circuito pulmonar. Como segunda opción está el medir el GC a nivel de la válvula pulmonar (Figura 47-3), ya que todo lo que regresa del territorio sistémico por cava superior e inferior termina saliendo por la arteria pulmonar. Esta es una muy buena alternativa, pero no perfecta en pacientes que tienen un *shunt* considerable por el foramen oval, ya que en estos, el flujo del foramen oval nos hará sobrestimar el GC. Como tercera alternativa para nuestras población, Kluckow describió la medición del flujo de vena cava superior (VCS), ya que es un vaso que drena en su mayor parte sangre que llega del sistema nervioso central y que posee valores de referencia para el período de transición en prematuros, mostrando buena correlación, en manos experimentadas, con el pronóstico neurológico a corto y mediano plazo. Durante el período de transición uno espera que su valor esté entre los 40 a 120 mL/kg/min y en pacientes con cortocircuito mínimo este valor debería encontrarse en torno al 30% y 50% de GC (Figura 47-4). Sin embargo, la medición del flujo de VCS puede ser difícil de realizar, por el diámetro no homogéneo de la VCS y por lo pequeño de este vaso, lo que hace su medición más propenso al error y a la variabilidad interoperador. Es por esto que, ante ausencia de *shunt* significativo por el FO o ante poca experiencia en estas mediciones, parece más prudente guiarse por la medición del gasto por la válvula pulmonar. En la Figura 47-5, se muestra un diagrama que explica los diferentes lugares de evaluación del gasto cardíaco. Este debiera ser normal durante el

Figura 47-4. En la imagen superior derecha se visualiza la vena cava superior (VCS) y cómo se realiza los cortes para que por medio de modo M sea posible estimar el diámetro de VCS durante el ciclo cardíaco (sístole y diástole). En las imágenes de la derecha se muestra la VCS visualizada por subcostal para poder obtener el Doppler pulsado de este vaso, que nos permite el cálculo del flujo de la VCS.

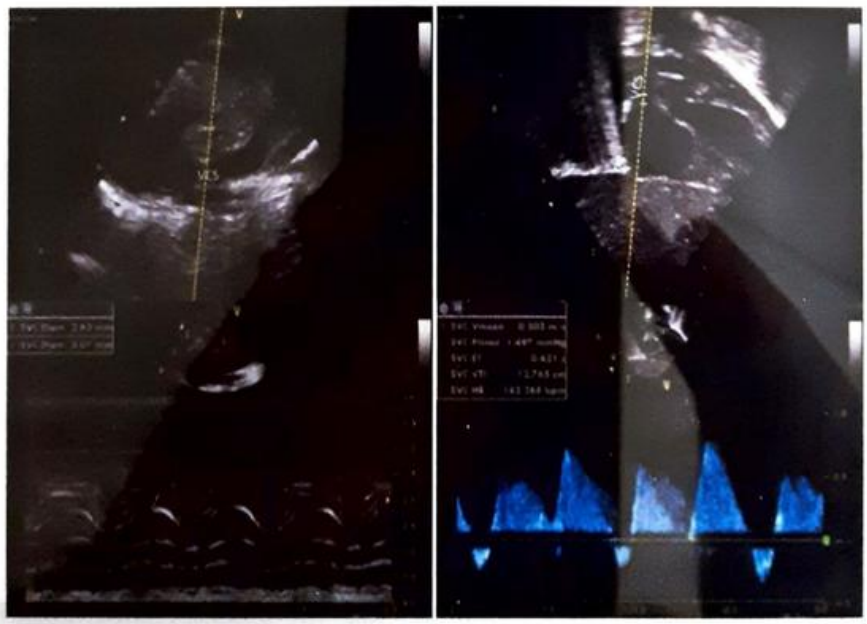
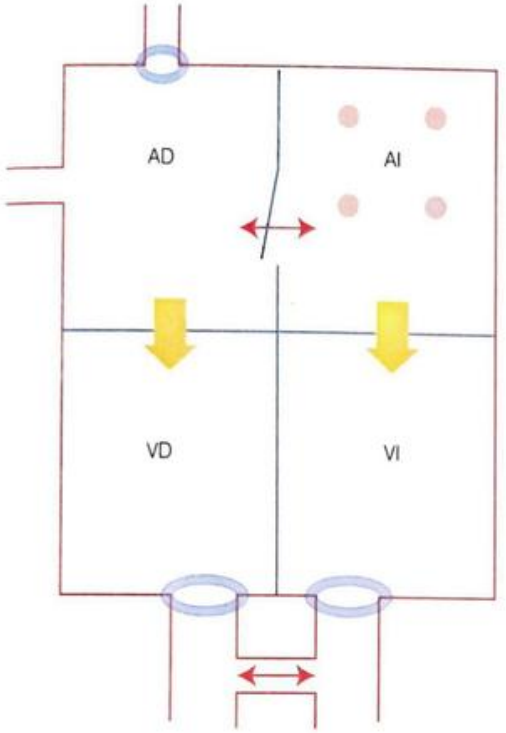


Figura 47-5. Esquema del corazón en que destacan en flechas rojas los lugares de cortocircuito neonatal (*ductus* arterioso y foramen oval), que pueden alterar la medición del gasto cardiaco por ultrasonido y Doppler. En óvalos azules se destacan los sitios propuestos para medición del gasto cardíaco. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda. AD: aurícula derecha.



período de transición, el cual se encontraría entre los 150 a 300 mL/kg/min.

En relación con la segunda pregunta que se conecta con la causa, mediante la ecocardiografía uno puede evaluar si el hipodébito se debe a hipovolemia, disminución de la contractibilidad, distensibilidad o asociada con factores externos como puede ser la presencia de un tamponamiento pericárdico. Ante la presencia de un *shock* con aumento del gasto cardíaco, podemos evaluar si esta situación se debe a un *ductus* arterioso permeable hemodinámicamente significativo o a una disminución de la resistencia vascular sistémica.

2. Sospecha de *ductus* arterioso persistente hemodinámicamente significativo. Desde los inicios de la ecocardiografía hemos estado evaluando el *ductus* arterioso persistente (DAP) y caracterizando los factores que lo hacen más o menos significativos y que, por lo tanto, nos harían cruzar el umbral de tratamiento, siempre acompañado de la evaluación clínica del paciente. El grupo de Toronto liderado por Patrick McNamara ha realizado esfuerzos importantes en ordenar esta caracterización y proponer estadios que nos ayuden a tomar decisiones terapéuticas, sobre todo en esta época en que el tratamiento quirúrgico y farmacológico del DAP ha sido tan cuestionado. Este tema será abordado con mayor profundidad en el Capítulo 46: *Persistencia de ductus arterioso*. No está demás decir, como ya se mencionó previamente, que la ecografía también nos sirve para descartar que el DAP tenga un rol vital en nuestro paciente como puede ser ante la presencia de cardiopatías congénitas *ductus* dependiente.

3. Sospecha de hipertensión pulmonar. Es una herramienta muy útil en esta población, ya que en la mayoría de los pacientes no solo nos permite saber si está presente o no, sino que nos permite estimar la presión del ventrículo derecho o sistema pulmonar mediante la aplicación de la fórmula de Bernouille al *jet* de insuficiencia tricuspídea o al flujo ductal respectivamente. Cuando no existe *jet* tricuspídeo o *ductus* permeable, los métodos cuantitativos son menos exactos y nos tenemos que conformar con evaluar el tiempo a la velocidad pico del flujo por la válvula pulmonar u otros factores como la movilidad del *septum* en relación con la pared posterior del ventrículo izquierdo.

4. Sospecha de cardiopatía congénita. Si bien la caracterización de las cardiopatías congénitas están dentro de los roles que los cardiólogos pediatras deben cumplir, los neonatólogos son muchas veces los que se enfrentan a niños que no respetan horarios. El ecocardiografista funcional a través de su evaluación debe ser capaz de determinar, al menos, si se encuentra frente a un corazón estructuralmente normal o no, ya que es evidente que el diagnóstico precoz de una cardiopatía congénita, incidirá en su manejo que, a su vez determinará el pronóstico futuro del portador de la cardiopatía. Como herramienta de evaluación hemodinámica, la ecocardiografía tiene los beneficios ya mencionados, por lo que es necesario destacar que es un método de evaluación no continuo y muy operador dependiente, ya que tiene una curva de aprendizaje que suele ser relativamente larga en el tiempo.

Monitor de Doppler continuo. Mediante Doppler continuo, una sonda colocada en la región supraesternal, puede evaluar el flujo que asciende por la aorta. Al utilizar un algoritmo que integra la talla del paciente y la frecuencia cardíaca medida, el monitor estima un gasto cardíaco. Este método tiene la ventaja de ser poco invasivo, simple y de monitorización continua. Sin embargo, el único estudio que lo ha comparado con medidas ecográficas tradicionales, en población de recién nacidos de término o pretérmino tardío, muestra una gran variabilidad interoperador y con los valores obtenidos por ecografía tradicional. Esto determina que los equipos disponibles actualmente no sean recomendados para el uso clínico en nuestra población neonatal.

Cardiometría eléctrica. Es un método muy reciente que ya está disponible para aplicarlo en clínica y en particular a la población neonatal, entregando en forma continua un valor equivalente al gasto cardíaco del paciente. Mediante 4 electrodos se aplica una corriente alterna de pequeña magnitud, pero de alta frecuencia (30 a 100 kHz). Luego, es posible obtener una

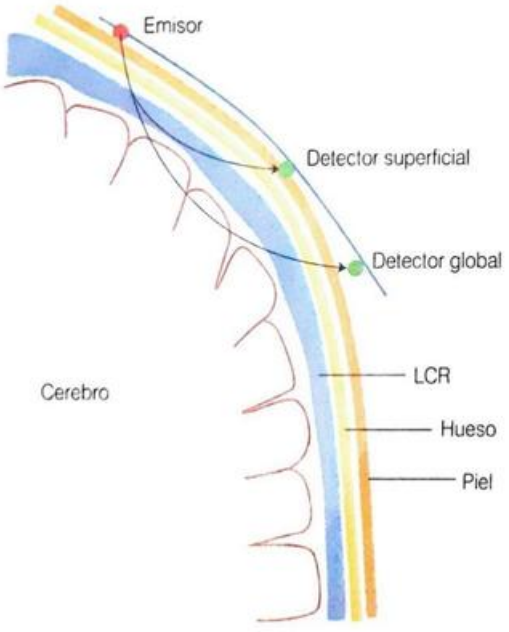
lectura de la impedanciometría de los tejidos que atraviesa la corriente, la magnitud de los cambios y la frecuencia en que estos suceden. La impedancia varía en relación con el alineamiento de los glóbulos rojos en la aorta, así sea que estos están alineados durante el sístole o en una disposición aleatoria, como durante el diástole. De este modo, se adjudica la magnitud de este cambio de la impedanciometría al gasto cardíaco, mediante un algoritmo específico.

Existen pocos estudios que hayan validado este método, sin embargo, cuando se ha comparado este con la ecocardiografía en población neonatal, ha mostrado buena concordancia. Sin embargo, un estudio pequeño en población pediátrica que predominantemente tenía anomalías estructurales del corazón, obtuvo muy mala correlación comparado con un mejor *gold standard* como es la resonancia magnética. Por lo tanto, queda pendiente un estudio neonatal que dirima esta diferencia de resultados, usando la resonancia magnética como *gold standard*, en un estudio más grande y con pacientes más homogéneos.

Evaluación de perfusión regional y periférica

Espectroscopía del infrarrojo cercano. La espectroscopía de infrarrojo cercano es conocida por su acrónimo en inglés NIRS (*Near Infrared Spetroscopy*), y es capaz de evaluar la oxigenación, de distintos tejidos en forma continua y no invasiva. Esta tecnología se basa en la transparencia de los tejidos humanos y el espectro de absorción bien conocido frente a la luz de infrarrojo cercano (700 a 1.000 nm) que tienen los diferentes compuestos de análisis (Hb oxigenada, Hb reducida), lo que permite evaluar mediante espectroscopía cuantitativa la cantidad de estas distintas sustancias, en forma continua, pero relativa de la Hb oxigenada por sobre el total de la hemoglobina, y se expresa en forma de porcentaje denominándose saturación de oxígeno regional (RSO_2).

Figura 47-6. NIRS: se muestra cómo la luz emitida por el emisor es rescatada por los optodos o detectores. El profundo, que evalúa el total de tejidos y el superficial, que solo evalúa líquido cefalorraquídeo (LCR), hueso y piel.



La mayoría de los equipos NIRS en el mercado emiten la luz infrarrojo cercano en dos a cuatro longitudes de onda en que la absorción es mayor para cada una de las sustancias a investigar y sin superponerse, y cuentan con dos óptodos o detectores que analizan la luz reflejada (Figura 47-6). El más cercano a la luz emitida evalúa los tejidos periféricos como la piel y hueso, el más lejano evalúa los tejidos periféricos y profundos. Al sustraer de la información otorgada por el óptodo distal, la del periférico, se obtiene solo la información relevante de los tejidos más profundos. A diferencia de los saturómetros arteriales de oxígeno, que solo evalúan el componente pulsátil, aquí es evaluado el total de la señal. Así uno puede obtener la fracción de extracción de oxígeno (FTOE) al complementar la información entregada por el NIRS con la del saturómetro (SO_2), con la siguiente ecuación: $FTOE = (SO_2 - RSO_2)/SO_2$. La FTOE es un buen marcador de la relación entre la oferta y la demanda de oxígeno. Mientras la entrega de O_2 se mantiene dentro de rangos de normalidad, la FTOE se mantiene estable rodeando el 35%, a medida que la oferta se hace insuficiente para la demanda la FTOE subirá a modo de compensación.

Existen pocos estudios que han comparado los equipos de distintas marcas entre sí, pero estos muestran una pobre concordancia entre las lecturas entregadas. Esto no debería sorprendernos ya que la medida de RSO_2 no es absoluta sino que relativa en la mayoría de estos equipos, sin embargo, esto no parece tener mayor importancia cuando uno quiere evaluar a un paciente en forma continua, sabiendo cuál es el estado inicial, ya que uno puede trazar una tendencia, pero sí entrega problemas en diferentes escenarios como son: definir valores de normalidad de RSO_2, evaluar a un paciente en un momento puntual, o cuando uno quiere obtener un FTOE fidedigno. Es decir, parece una buena herramienta de seguimiento, pero no de evaluación instantánea del paciente.

Es innegable la utilidad de esta técnica en el laboratorio y en el último tiempo se han ido sumando trabajos que apoyan su uso clínico en la unidades neonatales. Por ejemplo, un consorcio europeo publicó un estudio fase II, en que randomizan prematuros menores de 28 semanas para recibir cuidados guiados por NIRS o sin el apoyo de esta tecnología. Ellos encontraron que los pacientes evaluados por NIRS abierto a los tratantes sufrieron, en forma significativa, menor hipoxia cerebral en este período de transición que el grupo control. Además, en este mismo grupo se observó una tendencia no significativa de disminución en la mortalidad y alteraciones en la ecografía cerebral. En otro grupo de pacientes, con diagnóstico de hipoplasia de ventrículo izquierdo, Johnson demostró que el uso de NIRS, en etapa de estabilización previo a la cirugía de Norwood, permitía ser menos agresivo en el control respiratorio de estos pacientes, sin comprometer su perfusión sistémica.

Índice de perfusión periférica. La saturometría arterial forma parte de los cuidados estándares de nuestras unidades de Neonatología. Muchos de los saturómetros que se encuentran hoy en el mercado, pueden entregar, además de la saturación arterial de oxígeno, el índice de perfusión periférico (IPP). Este relaciona el componente pulsátil con el componente no pulsátil de la señal, expresado en un porcentaje, el que se correlacionaría con la fuerza del pulso en el lugar interrogado. Cambios en el IPP se podrían asociar con cambios en el gasto cardíaco, tono vasomotor o temperatura de la piel. Valores menores se relacionarían con menor perfusión. Un estudio sueco, en que se evaluó como método de tamizaje para la pesquisa de cardiopatías izquierdas obstructivas, mostró que el complemento del IPP a la saturometría convencional mejoraría la pesquisa de 7 a 9 casos en una cohorte de 10.000 pacientes evaluados. El otro valor de este trabajo, es el entregar valores de normalidad de IPP para el período neonatal temprano en niños de término. Por otro lado, en niños de pretérmino, Takahashi comparó el IPP con el flujo de vena cava superior, encontrando una correlación significativa, pero débil. Por curva ROC ellos recomiendan un punto de corte del 0,44%, ya que entregaba un valor predictivo positivo bajo el 39%, pero uno negativo de casi el 99%, para diagnosticar hipodébito sistémico. Alderliesten, por su parte, entrega valores de referencia de este parámetro en niños de pretérmino y lo asocia con otros métodos de evaluación y condiciones específicas como sexo, horas de vida y edad gestacional. Como es un valor tan dependiente de otras variables, parece lógico no tomarlo como un instrumento único, sino que en combinación con otras variables.

Análisis de imágenes de campo oscuro. La introducción de microscopios transportables, al lado de la cama del paciente ha abierto todo un campo para la evaluación de la microvasculatura del paciente crítico. Básicamente, se trata de una fuente de luz verde (548 nm) que asegura la óptima absorción por parte del glóbulo rojo, para que este pueda ser visualizado y contrastado con el entorno que refleja esta luz. Esta imagen es luego analizada digitalmente, evaluando la cantidad de vasos presentes, el diámetro de estos y su funcionalidad. En recién nacidos existen pocos estudios, más bien descriptivos, en los cuales se ha encontrado correlación entre la presencia de *ductus* arterioso hemodinámicamente significativo y cambios en la microcirculación, sin embargo, aún es una tecnología que está en desarrollo, recientemente se publicó un estudio en que compara la nueva generación de estos microscopios (*incident dark field imaging*) con la antigua (*sidestream dark field imaging*) en una población de prematuros, demostrando resultados sorprendentemente más precisos con la tecnología más moderna. El instrumento tiene la ventaja de ser pequeño y fácil de aplicar, sin embargo, no es de evaluación continua y uno puede asumir que son muchas las variables que inciden en la perfusión de la piel de nuestros pacientes como pueden ser el dolor o temperatura ambiente que impiden que el valor entregado por este sistema se correlacione tan directamente con la resistencia vascular sistémica global.

RETOS FUTUROS

Para el futuro es necesario desarrollar dos objetivos más inmediatos, el primero es aumentar la evidencia que valide estos nuevos métodos en nuestra población y el segundo, poder usar estas herramientas para evaluar cuál es el efecto que tienen en nuestros pacientes determinadas intervenciones, sean antiguas o nuevas.

El siguiente paso será integrar toda esta información recolectada, ya que parece lógico, que la observación de un parámetro único (presión arterial, gasto cardíaco, oxigenación regional, etc.), no es suficiente para entender el escenario clínico complejo que presentan nuestros pacientes particulares. Esto requiere el uso de equipos de monitoreo hemodinámico, capaces de obtener datos simultáneos, que reflejen tanto los flujos sistémicos como regionales y la entrega de oxígeno como los parámetros más relevantes. El reto final será el lograr sintetizar esta gran cantidad de datos, probablemente mediante algoritmos computacionales, para que nos permitan entender cuál sería la respuesta esperable de una u otra intervención antes de que esta sea realizada. Estos modelos matemáticos o paramétricos ya están siendo desarrollados para adultos y en neonatos se han hecho algunos avances que han sido presentados tan solo en *abstract* por el momento, pero que nos hacen pensar que el futuro está más cerca de lo que imaginábamos.

BIBLIOGRAFÍA

Alderliesten T, Lemmers PMA, Baerts W *et al.* Perfusion index in preterm infants during the first 3 days of life: reference values and relation with clinical variables. Neonatology 2015; 107:258-65.

Azhibekov T, Soleymani S, Lee BH *et al.* Hemodynamic monitoring of the critically ill neonate: An eye on the future. Semin Fetal Neonatal Med 2015; 20(4):246-54.

Azhibekov T, Noori S, Soleymani S, Seri I. Transitional cardiovascular physiology and comprehensive hemodynamic monitoring in the neonate: relevance to research and clinical care. Semin Fetal Neonatal Med 2014; 19:45-53.

Granelli AD W, Östman-Smith I. Noninvasive peripheral perfusion index as a possible tool for screening for critical left heart obstruction. Acta Paediatr 2007; 96:1455-59.

Groves AM *et al.* Functional cardiac MRI in preterm and term newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96: F86-F91.

Hiedl S, Schwepcke A, Weber F *et al.* Microcirculation in preterm infants: profound effects of patent ductus arteriosus. J Pediatr 2010; 156:191-96.

Hyttel-Sorensen S, Hessel TW, Greisen G. Peripheral tissue oximetry: comparing three commercial near-infrared spectroscopy oximeters on the forearm. J Clin Monit Comput 2014; 28:149-55.

Hyttel-Sorensen S *et al.* Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. BMJ 2015; 350:g7635.

Johnson BA *et al.* Near-infrared spectroscopy in neonates before palliation of hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg 2009; 87:571-79.

Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82:F182-87.

Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82: F188-94.

McNamara P, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: F424-27.

Mertens L, Seri I, Jan Marek H *et al.* Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: Practice guidelines and recommendations for training: writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). Europ J Echocardiography 2011; 12:715-36.

Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life. Eur J Pediatr 2009; 168(7):809-13.

Noori S, Drabu B, Soleymani S Seri I. Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97:F340-F343.

Osborn D, Evans N, Kluckow M *et al.* Low Superior Vena Cava Flow and Effect of Inotropes on Neurodevelopment to 3 Years in Preterm Infants. Pediatrics 2007; 120:372-80.

Osborn D. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89:F168-73.

Patel N, Dodsworth M, Mills JF. Cardiac output measurement in newborn infants using the ultrasonic cardiac output monitor: an assessment of agreement with conventional echocardiography, repeatability and new user experience. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96:F206-F211.

Piasek CZ, Van Bel F, Sola A. Perfusion index in newborn infants: a noninvasive tool for neonatal monitoring. Acta Paediatr 2014; 103:468-73.

Takahashi S, Kakiuchi S, Nanba Y *et al.* The perfusion index derived from a pulse oximeter for predicting low superior vena cava flow in very low birth weight infants. J Perinatol 2010; 30:265-69.

Taylor K, Manlhiot C, McCrindle B *et al.* Poor Accuracy of Noninvasive Cardiac Output Monitoring Using Bioimpedance Cardiography [PhysioFlow®] Compared to Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Patients. Anesthesia & Analgesia 2012; 114:771-75.

Tibby SM, Hatherill M, Marsh M, Murdoch I. Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. Arch Dis Child 1997; 77:516-18.

Tyszczuk L, Meek J, Elwell C, Wyatt J. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. Pediatrics 1998; 102:337-41.

Van Elteren HA, Ince C, Tibboel D *et al.* Cutaneous microcirculation in preterm neonates: comparison between sidestream dark field (SDF) and incident dark field (IDF) imaging. J Clin Monit Comput 2015; 29(5):543-48.

SHOCK DEL RECIÉN NACIDO

M. Luco I. • F. Santelices R. • D. Masoli L.

48

Shock es definido como un estado de falla energética celular, en el que la entrega de oxígeno a los tejidos no satisface sus demandas.

Durante las fases precoces del *shock* "compensado", mecanismos neuroendocrinos como el sistema nervioso simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona mantienen una adecuada entrega de oxígeno a los órganos vitales (cerebro, corazón y suprarrenales) a expensas de vasoconstricción de los otros territorios. Esta etapa se caracteriza por mantener valores de presión arterial adecuados, pero el paciente presenta extremidades frías, llene capilar enlentecido, oliguria y aumento de la frecuencia cardíaca. Si bien esta fase es muy reconocible en adultos y en niños mayores, en recién nacidos es muy fugaz o inexistente, ya que los pacientes pasan rápidamente a un *shock* "descompensado", principalmente por una mal adaptación a la vida extrauterina. Este fenómeno es más acentuado aún en el recién nacido de pretérmino. Incluso un *shock* ya establecido puede pasar inadvertido debido a la baja sensibilidad de los parámetros clínicos usados en adultos, como por la ausencia de definición clara de hipotensión y su mala correlación con el *shock* neonatal.

Tabla 48-1. Causas de *shock* según fisiopatología asociada

Causas de *shock*
I. Aumento de las demandas metabólicas
Sepsis
Asociado a drogas (metilxantinas, catecolaminas)
Trastornos de la termorregulación
II. Disminución de la oferta (gasto cardíaco)
A. Disminución de la precarga
Depleción de volumen (pérdida de sangre, deshidratación)
Aumento de la capacitancia venosa
Obstrucción del retorno venoso (neumotórax)
B. Falla de bomba
Disfunción sistólica (asfixia, prematurez)
Disfunción diastólica (prematurez, miocardiopatía hipertrófica, taquiarritmia)
Cardiopatía congénita obstructiva
C. Regulación vasomotora anormal
Aumento poscarga (transición neonatal, drogas vasoactivas)
Disminución de poscarga (insuficiencia suprarrenal, sepsis)

CAUSAS Y FISIOPATOLOGÍA DEL *SHOCK*

La entrega de oxígeno (DO_2) está determinada por el gasto cardíaco y el contenido de oxígeno como lo explicita la siguiente fórmula:

$$DO_2 = \text{Gasto cardíaco} \times \text{Contenido de } O_2$$

El contenido de oxígeno depende, a su vez, de la concentración de hemoglobina y la saturación arterial de oxígeno y en mucho menor medida por la presión parcial de oxígeno en el territorio arterial.

El *shock* puede estar condicionado tanto por un aumento de las demandas metabólicas, como por una disminución de la oferta de oxígeno y nutrientes, o por ambas asociadas. Ejemplos de estas causas se numeran en la Tabla 48-1.

Las características específicas del corazón del recién nacido hacen que este se encuentre en desventaja frente al reto que significa el nacer y las condiciones de la transición hemodinámica que se asocian a este momento. Por un lado, el miocardio fetal contiene la mitad de los sarcómeros que un miocardio adulto y, por el otro, el miocito presenta un retículo sarcoplásmico inmaduro con menor superficie expuesta al citosol y con transportadores de calcio menos eficientes, lo que explica que su capacidad de liberación y recaptura de calcio para la sístole y diástole respectivamente sea muy limitada. A esta situación debemos agregar, que el corazón fetal posee un gasto cardíaco combinado (gasto de ambos ventrículos en conjunto), de unos 200 mL/kg/min; al nacer, cada ventrículo por si solo deberá bombear este mismo flujo. Como si esto fuera poco, durante la etapa fetal es el ventrículo derecho el que ejerce el rol de ventrículo predominante bombeando en torno de 2/3 del gasto cardíaco combinado, al nacer, con el clampeo del cordón umbilical el ventrículo izquierdo pasa a

ser el ventrículo más exigido, ya que no solo debe aumentar su gasto en forma brusca, sino que además se le exige bombear contra un territorio que tiene una resistencia varias veces mayor a lo que era la placenta durante el período fetal. Obviamente la capacidad de esta respuesta se puede ver fácilmente limitada en un recién nacido enfermo o prematuro que además se tiene que sobreponer a demandas aumentadas y condiciones que comprometen su hemodinamia como pueden ser la presencia de *shunts* como el *ductus* arterioso, la presión positiva dada por un ventilador mecánico, que altera el retorno venoso o el uso indiscriminado de drogas con efecto vasoconstrictor que aumentan aún más la poscarga a la que se ve sometido el corazón, como se ve graficado en la Figura 48-1.

PREVENCIÓN DEL *SHOCK*

Se deben tomar todas las medidas necesarias para evitar las condiciones que se asocien a compromiso hemodinámico, como son el parto prematuro, sepsis connatal o asociada a atención de salud, así como la asfixia. Si bien, muchas de estas condiciones no son del todo prevenibles, la evidencia nos ha mostrado que el uso de corticoides antenatales y el clampeo tardío del cordón umbilical implican una mayor estabilidad hemodinámica en los recién nacidos de pretérmino. En relación con el clampeo tardío, no está claro si se traduce en un mejor *outcome* a largo plazo, pero ya hay metaanálisis que muestran beneficios en relación con menores requerimientos de drogas vasoactivas, mejoría de la presión arterial, disminución de la incidencia de hemorragia intraventricular, entre otros.

DIAGNÓSTICO DEL *SHOCK*

La identificación del *shock* en sus etapas precoces es difícil especialmente entre los niños más prematuros. En el Capítulo 47: *Métodos de evaluación hemodinámica en el recién nacido* describimos las múltiples herramientas con que contamos para diagnosticarlo precozmente. Debemos buscar dirigidamente signos sugerentes de *shock* en todo RN de riesgo y no esperar a que estos nos sorprendan cuando el daño ya está establecido.

Figura 48-1. Condiciones basales del miocardio neonatal y los factores que influyen en su capacidad limitada de satisfacer las demandas hemodinámicas en el período de transición. HHS: hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. VPP: ventilación a presión positiva. DVA: drogas vasoactivas. DAP: *ductus* arterioso persistente.

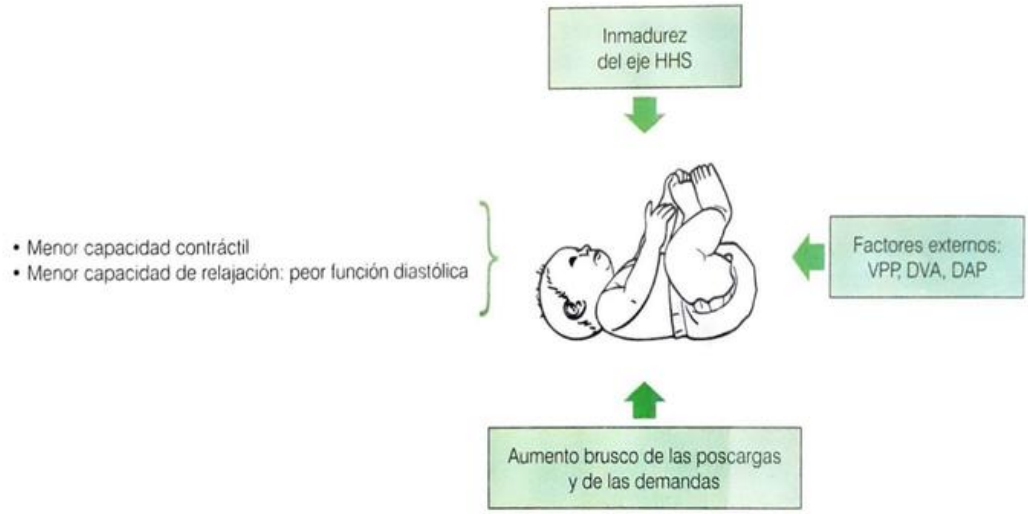


Tabla 48-2. Criterios de hipotensión para el recién nacido, de acuerdo a presión arterial media (mmHg), peso al nacer y edades gestacional y posnatal. Adaptado de: Golombeck S y cols., 2011.

Peso al nacer (g)	< 1.000	1.000-1.500	1.501-2.500	> 2.500
Edad gestacional (sem)	23-27	28-33	34-37	> 37
Edad posnatal (días)				
1-3	PAM < EG	< 30	< 35	< 40
4-7	< 30	< 33	< 35	< 45
> 7	< 30	< 35	< 40	< 50

La identificación de la hipotensión es el método más usado en la práctica clínica, ya que es más fácil de implementar. Si bien su presencia se ha asociado con *outcomes* negativos, no siempre se correlaciona con un bajo flujo sistémico o cerebral y los valores de corte para definirla no son universales. Idealmente su medición debe considerarse junto con otras herramientas que nos entreguen información complementaria como la perfusión y gasto cardíaco. La Tabla 48-2 muestra los valores de corte para definir hipotensión, propuestos por el consenso de un grupo de expertos de SIBEN según edad gestacional, peso de nacimiento y días de vida del RN.

TRATAMIENTO DEL *SHOCK*

Un paciente choqueado debe ser manejado idealmente en una unidad de paciente crítico o ser derivado a una en corto plazo para su monitorización y manejo específico. Dentro de las acciones que deben ser tomadas en esta unidad se encuentran las siguientes:

- Instalación de catéteres umbilicales para monitorización de presión arterial, toma de exámenes y paso de medicamentos por una vía central.
- Control de temperatura del paciente, evitar hipo o hipertermia.
- Monitoreo y registro continuo de presión arterial, frecuencia cardíaca, respiratoria y saturometría de pulso.
- Medición de balance hídrico estricto, para lo cual es generalmente necesario un catéter vesical.
- Evaluación de:
  - Gases en sangre en forma seriada
  - Lactato
  - Glicemia
  - Hematocrito/Hemoglobina (fundamental en la entrega de oxígeno)
  - Calcio
  - Electrólitos plasmáticos, anión gap
  - Hemograma
  - Radiografía de tórax o abdomen según corresponda
  - Tamizaje de enfermedades metabólicas si no existe causa clara del *shock*

Apoyo general del paciente en *shock*

Ambiente térmico. El paciente debe ser situado en una cuna radiante o en una incubadora según sea un paciente de término o pretérmino y así disminuir al máximo las pérdidas de calor o agua que se puedan producir y que serían deletéreas para el paciente. A la vez, se debe evitar la hipertermia, que aumenta las demandas metabólicas del paciente.

Apoyo respiratorio. El sistema cardiovascular está íntimamente relacionado con la función respiratoria. El primer paso para que haya una buena entrega de oxígeno a los tejidos es asegurar que este sustrato llegue a la sangre. Esta es una de las funciones básicas del sistema respiratorio. Es por ello que es de suma importancia el corregir trastornos respiratorios asociados, causados o causales del *shock*.

A muchos de estos pacientes es necesario apoyar con aportes extra de oxígeno e incluso intubar y conectar a ventilación mecánica según sea el caso de la patología base o el problema respiratorio asociado.

Es necesario aclarar que la abrumadora mayoría del oxígeno sanguíneo es transportado en la sangre asociado a la hemoglobina, por lo tanto, no parece necesario sobreoxigenar a estos pacientes, ya que la ganancia en transporte de oxígeno parece marginal por sobre una PaO_2 mayor de 65 mmHg, en que la hemoglobina se satura por sobre el 90%. Es más, la evidencia actual demuestra que el aporte exagerado de oxígeno genera toda una cascada inflamatoria que se asocia con resultados negativos en estos pacientes críticos.

Condición ácido-base. La acidosis metabólica es una condición que se asocia frecuentemente al *shock* neonatal. Al existir una inadecuada oferta de oxígeno frente a las demandas tisulares, se gatilla el metabolismo anaerobio y, por ende, se genera acidosis láctica. Estudios en animales de la década de los sesenta mostraron que la acidosis severa contribuía a una pobre función miocárdica. Sin embargo, estos resultados no se han visto replicados en humanos. Tampoco se ha demostrado en animales o humanos que la infusión o dosis aisladas de bicarbonato mejore el gasto cardíaco. Por otra parte, es altamente hipertónico y al metabolizarse produce liberación de CO_2 que difunde rápidamente al intracelular, produciendo aún mayor acidosis en este territorio. Varios estudios neonatales han desestimado la utilidad del bicarbonato en situación de paro o reanimación neonatal, por lo que ya no se encuentra dentro de las drogas recomendadas por la *American Heart Association* durante la reanimación neonatal.

Es así como la presencia de acidosis metabólica hay que considerarla como un signo de mal pronóstico que hay que tratar, mejorando la entrega de oxígeno a los tejidos o disminuyendo las demandas metabólicas. La entrega de oxígeno se puede optimizar: mejorando el gasto cardíaco, la perfusión sistémica, al mismo tiempo que evitando la hipoxemia y la anemia. Las demandas metabólicas se pueden disminuir, evitando la hipertermia (a veces con hipotermia en paciente asfixiado o posparo cardíaco) y sedando al paciente agitado.

Volumen. Si bien el apoyo con volumen está en casi todos los algoritmos de manejo del *shock* neonatal, este no ocupa el rol central que tiene en otras edades pediátricas. Esta diferencia se sustenta en la mala tolerancia del miocardio inmaduro del recién nacido a la sobrecarga de volumen, dado por su pobre función diastólica y porque pocas veces el *shock* es resultado de una hipovolemia. Es así, como la evidencia muestra que solo produciría un aumento del gasto cardíaco transitorio sin aumentar el flujo cerebral. No hay ventajas en el uso de coloides por sobre los cristaloides.

En la práctica, ante el *shock* neonatal, recomendamos usar un bolo único de 10 mL/kg de suero fisiológico, mientras se preparan las drogas vasoactivas indicadas según el escenario clínico. Esto ayudaría a mejorar el gasto en forma transitoria durante el tiempo de latencia del tratamiento vasoactivo.

Este volumen, tendría un rol aún más relevante cuando la droga a usar produce vasodilatación como la milrinona o la dobutamina, ya que prevendría una taquicardia en respuesta a la hipovolemia relativa producida por la vasodilatación.

En los casos de que se haya objetivado una pérdida de volumen significativa (hematoma subgaleal, accidente de cordón umbilical, etc.) o la hipovolemia sea confirmada por ecoscopía, la reposición de volumen en bolos sucesivos de 10 o 20 mL/kg tiene un rol reconocido en la reanimación.

Calcemia. El calcio tiene un rol esencial en la contracción y relajación miocárdica. En el miocito del recién nacido, las reservas de calcio se encuentran disminuidas por un retículo sarcoplásmico inmaduro que no logra concentrar en forma eficiente el calcio por menor número y eficiencia de transportadores y menor superficie de contacto con el citosol. Es por esto que tanto la contracción miocárdica como el tono vasomotor dependen en forma importante de la concentración extracelular de calcio que debe ser evaluada y corregida en caso necesario ante la presencia de un *shock*.

Apoyo específico del paciente en *shock*

Podemos agrupar las causas de *shock* neonatal en tres grupos principales de acuerdo a su causa y fisiopatología, como se muestra en la Tabla 48-3.

Si bien está es una simplificación de los múltiples escenarios en que nos podemos encontrar al enfrentar a un paciente en *shock*, en general, es posible encasillar a nuestros pacientes en uno de estos 3 grupos y así darles un tratamiento más específico a la fisiopatología que hay detrás de cada uno de ellos.

Recién nacido en período de transición. En gran medida formado por neonatos de muy bajo peso al nacer, en los cuales predomina un problema de inotropismo y mala adaptación al aumento brusco de postcarga. En ellos, se privilegia las drogas que generen mayor inotropismo, sin aumentar aún más la poscarga por vasoconstricción. Es por ello que se recomienda el uso de dobutamina por sobre la dopamina, aunque esta última podría ser usada siempre que se mantenga en dosis que se alejen del efecto α adrenérgico, es decir, en dosis menores a 10 µg/kg/min.

***Shock* tardío.** Grupo formado por pacientes que presentan *shock* alejado del período de transición, en su mayoría por sepsis o por aumento de la significancia del *ductus* arterioso. En ellos, es necesario generar mayor inotropismo, pero también parece necesario aumentar el tono vasomotor para lograr un aumento de la presión de perfusión y así obtener una mejor entrega de oxígeno que se acople con el aumento de demanda generado por el cuadro séptico.

Claudicación hemodinámica brusca durante el período neonatal secundario a una cardiopatía congénita. Esta falla es generalmente gatillada por el cierre de *ductus* arterioso y, por lo tanto, su reapertura mediante prostaglandinas es el manejo específico indicado. Es frecuente que estos pacientes además requieran apoyo de drogas vasoactivas para mejorar la función cardíaca posterior al *shock*.

Por otra parte, gracias al uso de las nuevas herramientas de evaluación hemodinámica, es posible clasificar en forma específica a estos pacientes según su gasto cardíaco y su

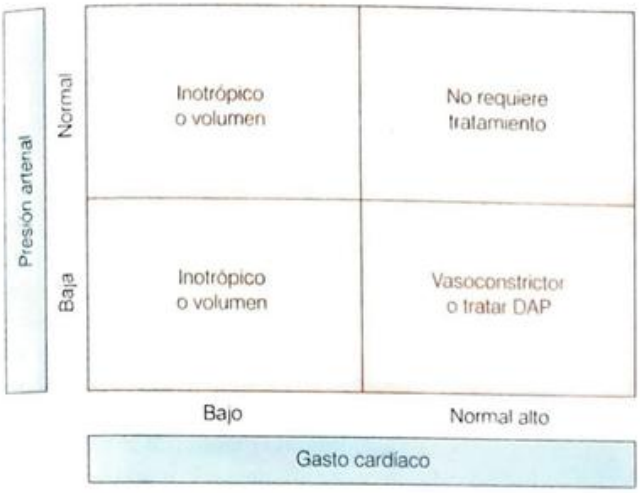
Tabla 48-3. Escenarios neonatales más frecuentemente asociados a *shock*, con su clínica, fisiopatología y tratamiento recomendado. PA: presión arterial, GC: gasto cardíaco, DAP: *ductus* arterioso persistente.

Escenario: ejemplos	Clínica/Ecocardiografía	Fisiopatología	Tratamiento
Período de transición	PA baja o normal Perfusión disminuida Taquicardia sinusal GC disminuido DAP con robo sistémico	Aumento brusco poscarga de ambos ventrículos con un miocardio inmaduro e insuficiente	1ra línea: SF 10-20 mL/kg, evaluación DAP y dobutamina 5-20 µg/kg/min 2da línea: dopamina 5-10 µg/kg/min 3ra línea: considere hidrocortisona y/o adrenalina 0,1 µg/kg/min
Recién nacido séptico o DAP hemodinámicamente significativo	PA baja Taquicardia sinusal Estado hiperdinámico GC normal o aumentado	Baja resistencia vascular sistémica con mala presión de perfusión y mayores demandas metabólicas	1ra línea: SF 10-20 mL/kg, evaluación DAP y dopamina 5-20 µg/kg/min 2da línea: considere hidrocortisona y/o adrenalina 0,1-1 µg/kg/min
Cardiopatía congénita	PA baja Taquicardia Diferencia Sat O_2 Posible soplo	Obstrucción tracto salida del ventrículo izquierdo con DAP cerrado que genera hipodébito sistémico	Evaluar DAP y tipo CC Iniciar PGE_1 a 0,1 µg/kg/min Mantener hematocrito sobre 45% y no sobreoxigenar en cardiopatías *ductus*-dependientes

presión arterial, como se grafica en la Figura 48-2. El reconocer estas características en el paciente específico puede ser muy útiles en el momento de elegir una terapia individualizada y evaluar la respuesta del paciente a ella.

Es importante el tener en cuenta que las drogas vasoactivas no son inocuas y tienen efectos secundarios que pueden llegar a ser importantes. Además de los problemas que pueden existir relacionados con su administración (extravasación, sobredosis, etc.), se encuentra el aumento de la glicemia y lactacidemia con el uso de la epinefrina como también los trastornos tiroideos asociados al uso de la dopamina en la población neonatal. Es por ello que es de suma importancia titular la dosis mínima necesaria para obtener el resultado esperado y tener como objetivo el suspender las drogas vasoactivas en cuanto el paciente lo permita.

Figura 48-2. Al evaluar a un paciente con riesgo de compromiso hemodinámico se debería evaluar su gasto cardíaco y presión arterial, así será posible clasificarlo en uno de estos cuatros escenarios, los cuales se asocian con un tratamiento específico.



Drogas

Existe poca evidencia respecto a cuál droga vasoactiva utilizar en cada paciente, como también respecto a dosis de inicio, cómo titular y qué parámetros monitorizar. A continuación revisaremos la evidencia existente respecto a las drogas más frecuentemente utilizadas.

Dopamina. Es la droga vasoactiva más utilizada y estudiada en neonatología. Actúa aumentando contractilidad miocárdica y resistencia vascular a través de la estimulación de receptores α y β-adrenérgicos, receptores dopaminérgicos y estimulando la liberación de norepinefrina. La acción α1 produce vasoconstricción sistémica, y la β1 incrementa el gasto cardíaco como inótropo positivo y cronótropo. Los efectos de la dopamina sobre sus receptores son dosis dependientes (Tabla 48-4). Su acción para incrementar la presión arterial ha sido consistentemente demostrada. En cuanto a efectos sobre el gasto cardíaco, la mayoría de las revisiones plantean un incremento o mantención del gasto cardíaco, tanto en prematuros como recién nacidos de término; sin embargo, se ha planteado que un

Tabla 48-4. Efectos de las distintas dosis de catecolaminas en receptores miocárdicos y periféricos. Adaptado de: Ruoss y cols. 2015.

	Receptores vasculares			Receptores cardíacos		
	Vasoconstricción periférica		Vasodilatación periférica	Contractibilidad	Frecuencia/Contractibilidad	
Droga/Dosis	α1	α2	β2	α1	β1	β2
Dopamina (μg/kg/min)						
0.5-2	0	0	0	0	+	0
2-6	0/+	0	++	0/+	++++	++
> 6-10	++++	0	+	+++	++++	+
Dobutamina (μg/kg/min)						
2-10	+	0	++	+	++++	++++
1-20	++	0	++++	+++	++++	++++
Epinefrina (μg/kg/min)						
0.01-0.1	++	++	+++	+	++++	++++
> 0,1	++++	++++	+	+++	++	++
Noreprinefrina (μg/kg/min)						
0.05-0.5	++++	++++	0/+	++	++++	++

excesivo incremento de la resistencia vascular sistémica podría llevar a disminución del gasto cardíaco cuando esta es utilizada en dosis alta. Entre sus efectos potencialmente negativos se puede incluir, las alteraciones endocrinas por disminución de la producción de tirotropina, hormona del crecimiento, prolactina y tiroxina y un efecto vasoconstrictor preferentemente pulmonar por sobre el sistémico descrito en un par de estudios observacionales pequeños en pacientes prematuros.

Dobutamina. Actúa directamente sobre receptores α y β adrenérgicos. Tiene afinidad por los cardiorreceptores β_1, llevando a un incremento de la contractilidad miocárdica y β_2, con la consecuente vasodilatación vascular periférica. La vasoconstricción periférica por estimulación α no es suficiente para contrapeso a la acción β_2 llevando a un efecto neto de vasodilatación sistémica. Su uso neonatal está enfocado particularmente como tratamiento de disfunción de la contractilidad miocárdica y bajo gasto cardíaco; por lo tanto, sería la droga de elección en prematuros durante el período de transición secundario a su capacidad de mejorar la contractilidad del miocardio inmaduro sin incrementar la poscarga. Aumenta significativamente el gasto cardíaco, pero su efecto es limitado en lograr un significativo aumento de presión arterial.

Dopamina *versus* dobutamina. Existen cinco estudios pequeños que los comparan en el manejo de hipotensión sistémica. Una revisión *Cochrane* concluye que es más probable aumentar la PA con dopamina, pero no hay evidencia en efectos clínicos o pronóstico. Osborne compara su uso en las primeras 12 horas de vida en condiciones de bajo flujo sistémico: dopamina demostró un significativo aumento de PA, en tanto que dobutamina un incremento del flujo sistémico. Sin diferencias en mortalidad, pero sí en hemorragias intraventricular tardía y alteraciones en neurodesarrollo a 3 años (estudio con número de pacientes bajo). Rozé, por otro lado, demostró que dopamina, al aumentar la PA disminuye en el 20% el gasto cardíaco del VI, en contraste, la dobutamina lo incrementa. En resumen, dopamina aumenta la PA asociada a un incremento de resistencia vascular y dobutamina es más efectiva en lograr un aumento del gasto cardíaco en la etapa de transición.

Epinefrina. Catecolamina endógena que estimula los receptores α_{1-2} y β_{1-2}. El efecto receptor β se presenta a dosis bajas (0,01-0,1 μg/kg/min) y causa aumento de la contractilidad miocárdica asociada a vasodilatación periférica. Altas dosis se asocian a un aumento de la resistencia vascular sistémica por acción de receptores α. Su uso neonatal está dirigido a manejo de hipotensión refractaria a primera línea de tratamiento. Como terapia primaria, aumenta la presión arterial con una eficacia similar a la dopamina, pero con mayor incidencia de efectos secundarios, tales como aumento de glicemia, de la frecuencia cardíaca y niveles plasmáticos de lactato. En prematuros incrementa el flujo sanguíneo cerebral, aparentemente en mayor medida que con dopamina; sin evidencia sobre diferencias en resultados a mediano o largo plazo.

Norepinefrina. La norepinefrina es una catecolamina endógena que tiene efecto vasoconstrictor potente (α_{1-2}) e inotrópico (β_1). Es ampliamente usada en *shock* séptico del adulto y en población pediátrica. Hay series publicadas en recién nacidos que muestran un aumento significativo de la PA, lo que no sorprende. El temor es que su efecto vasoconstrictor comprometa el flujo sistémico, lo que se ha evidenciado en estudios animales a dosis moderadas y altas. No hay estudios controlados con esta droga en nuestra población neonatal, y su rol estaría limitado a *shock* con vasodilatación significativa que no responde a otras terapias. Por su vasoconstricción relativamente mayor en el territorio sistémico que pulmonar, se ha planteado como alternativa de manejo del RN nacido hipotenso asociado a hipertensión pulmonar persistente. Sin embargo, el único estudio que habría mostrado beneficios fue hecho en una población con hipertensión pulmonar leve a moderada y sin grupo control.

Vasopresina. Es un vasopresor con mínimo efecto inotrópico o cronotrópico. Mantiene la función cardíaca y puede causar vasodilatación pulmonar o al menos privilegiar vasoconstricción sistémica por sobre la pulmonar. Su efecto vasoconstrictor se mantiene durante episodios de hipoxia o acidosis severa. Su uso en población neonatal se sustenta en reporte de casos, pequeños estudios descriptivos. Cabe destacar un estudio piloto controlado randomizado de Ríos, en el cual la compara con dopamina para manejo del pretérmino hipotenso, y ambas drogas fueron igualmente efectivas. Sin embargo fue un estudio pequeño que no evalúo flujos sistémicos o cerebrales, ni tenía potencia para descartar efectos adversos en esta población. Un posible nicho para esta droga puede ser investigar su utilidad en pacientes con hipotensión sistémica asociada a hipertensión pulmonar persistente, no respondedora a iNO.

Milrinona. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, responsable de la degradación del AMPc intracelular. Tiene efectos inotrópico positivo, lusitrópico y vasodilatador. En la población pediátrica ha mostrado utilidad en el síndrome de hipodébito. Un estudio placebo control no logró demostrar que la milrinona utilizada profilácticamente disminuyera el síndrome de hipodébito en recién nacidos menores de 28 semanas de gestación. Su rol en el soporte hemodinámico del recién nacido durante y posterior al cierre quirúrgico del *ductus* arterioso, como en el paciente con hipertensión pulmonar no respondedora a ONi, ha sido promovida por McNamara, pero no existen aún estudios controlados en esta área, sino solo reporte de series clínicas.

Levosimendan. Esta droga incrementa la contractilidad miocárdica sensibilizando los miofilamentos al calcio y llevando a vasodilatación periférica y coronaria a través de la apertura de canales de K dependientes de ATP en músculo liso. Por lo tanto, incrementa inotropismo y presenta un efecto vasodilatador sistémico, pulmonar y coronario. Además se ha demostrado su efecto hasta 7 a 9 días tras su suspensión.

debido a su vida media larga. A nivel miocárdico no aumenta los requerimientos de oxígeno ni presenta efectos arritmogénicos. Estudios comparando con dobutamina o placebo en población pediátrica muestran mejoría hemodinámica y menor tasa de mortalidad.

La recomendación actual del uso de levosimendan es en aquellos pacientes con bajo gasto cardíaco secundario a disfunción sistólica sin hipotensión severa. Existe información insuficiente en población neonatal, en particular respecto a la circulación y oxigenación cerebral. Estudios observacionales plantean aumento de perfusión y oxigenación sistémica y cerebral.

Corticoides. Los corticoides han demostrado ser útiles en el tratamiento del *shock* refractario, permitiendo realizar retiro de drogas vasoactivas y mejorar las presiones arteriales al compararlo contra placebo en la población neonatal. Noori reveló que estos cambios son predominantemente determinados por un aumento en la vasoconstricción precoz y un aumento del gasto cardíaco algo más tardío. Ante la presencia de reportes que han descrito casos de perforación intestinal cuando la hidrocortisona ha sido usada en asociación con indometacina, su uso debe ser más cauteloso en pacientes con presencia de *ductus* arterioso persistente, que eventualmente puedan requerir cierre. Recomendamos su uso en aquellos niños con hipotensión que no responden a dosis altas de más de una droga vasoactiva y aporte de volumen. Se indica generalmente hidrocortisona en una dosis de carga de 2 mg/kg y luego de mantención de 1 mg/kg cada 8 a 12 h por un total de 2 a 5 días. Existe controversia sobre la necesidad de tomar cortisol basal antes del inicio de hidrocortisona. La evidencia actual demuestra que los recién nacidos responden a la hidrocortisona sea cual fuere su valor basal, por lo que a nuestro parecer esto no tendría utilidad clínica.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha avanzado enormemente en el reconocimiento del *shock* y sus causas, al igual que en sus consecuencias a corto y mediano plazo. Sin embargo, falta mucho por avanzar en dilucidar cómo prevenirlo y tratarlo. La mayoría de las terapias que utilizamos en su manejo tienen una historia de décadas de uso, sin embargo, aún no tenemos evidencia suficiente respecto a su beneficio en resultados a mediano y largo plazo. Esperamos que con las nuevas técnicas de evaluación hemodinámica, podamos contar no solo con la capacidad de reconocer mejor el *shock* neonatal y sus distintas causas, sino también con una más eficiente monitorización del efecto de las drogas que llevamos usando por tanto tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

Backes CH, Rivera BK, Haque U *et al.* Placental transfusion strategies in very preterm neonates. Obstet Gynecol 2014; 124(1):47-56.

Barrington K. Hypotension and shock in the preterm infant. Semin Fetal Neonatal Med 2008; 13(1):16-23.

Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL *et al.* Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. Pediatrics 2013;131(6): 1865-73.

Bravo MC, López-Ortego P, Sánchez L *et al.* Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dobutamine for Low Superior Vena Cava Flow in Infants. J Pediatr 2015; 167:572-78.

Cox DJ, Groves AM. Inotropes in preterm infants - evidence for and against. Acta Paediatrica 2012; 101:17-23.

Dempsey EM, Hazzani A, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. Arch Disease Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94:F241-44.

Estay A, González A, Urzúa S. Shock. En: Tapia JL, González A. Neonatología. 3ra ed. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

Eriksen VR, Hahn GH, Greisen G. Dopamine therapy is associated with impaired cerebral autoregulation in preterm infants. Acta Paediatrica 2014;1 03(12):1221-26.

Evans N. Assessment and support of the preterm circulation. Early human development. 2006; 82(12):803-10.

Evans N. Which inotrope for which baby? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 91(3):F213-20.

Golombeck S, Fariña D, Sola A *et al.* Segundo Consenso Clínico de la Sociedad Ibero Americana de Neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido. Rev Panam Salud Pública 2011; 29:281-302.

Katheria AC, Leone TA, Woelkers D *et al.* The effects of umbilical cord milking on hemodynamics and neonatal outcomes in premature neonates. J Pediatr 2014; 164(5):1045-50.

Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. Early Human Develop 2005; 81(5):429-37.

Ng PC, Lee CH, Bnur F *et al.* A Double-Blind, Randomized, Controlled Study of a "Stress Dose" of Hydrocortisone for Rescue Treatment of Refractory Hypotension in Preterm Infants. Pediatrics 2006;117(2):367-75.

Noori S, McNamara P, Jain A *et al.* Catecholamine-resistant hypotension and myocardial performance following patent ductus arteriosus ligation. J Perinatol 2014; 35:123-27.

Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. Clin Perinatol 2012; 39(1):221-38.

Noori S, Wu T-W, Seri I. pH effects on cardiac function and systemic vascular resistance in preterm infants. J Pediatr 2013; 162(5):958-63.

Noori S, Friedlich P, Wong P *et al.* Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. Pediatrics 2006; 118(4):1456-66.

Osborn DA, Evans N, Kluckow M *et al.* Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. Pediatrics 2007; 120(2):372-80.

Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. J Pediatr 2002; 140(2):183-91.

Pellicer A. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. Pediatrics 2005; 115(6):1501-12.

Raab E, Seri I. Diagnosis and treatment of the hypotensive very low birth weight infant during postnatal transition. J Perinatol 2006; 26(11):657-59.

Rios DR, Moffett BS, Kaiser JR. Trends in pharmacotherapy for neonatal hypotension. J Pediatr 2014; 165(4):697-701.

Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C *et al.* Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. Arch Dis Child 1993; 69:59-63.

Ruoss JL, McPherson C, DiNardo J. Inotrope and vasopressor support in neonates. NeoReviews 2015; 16(6):351-61.

Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD001242.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN EL RECIÉN NACIDO

49

N. Correa I. • F. Heusser R. • P. Valderrama E. • P. Becker R.

Las cardiopatías congénitas (CC) corresponden a malformaciones del corazón producidas durante el desarrollo embriológico y fetal del sistema cardiovascular. Son las anomalías congénitas más frecuentes en niños y constituyen una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad neonatal. Clínicamente, su espectro de presentación es amplio: desde defectos asintomáticos como una comunicación interventricular (CIV) muscular pequeña, defectos que requerirán tratamiento a lo largo de la vida y que no necesariamente representan un problema mayor al nacer como tetralogía de Fallot (TOF), hasta defectos severos que requieren intervención inmediata en el período neonatal como el síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo. La incidencia de las CC se ha estimado en 8 a 10 por cada 1.000 recién nacidos (RN), cifra que probablemente subestima la real incidencia al no incluir defectos que producen la muerte *in utero*, ni defectos silentes o subclínicos que no son diagnosticados. El diagnóstico precoz es fundamental en la sobrevida de estos pacientes, ya que actualmente existe tratamiento curativo, o al menos paliativo, para la mayoría de ellas. El ecocardiograma (ECO) fetal, sin duda, ha cambiado este panorama siendo hoy frecuente el diagnóstico prenatal de CC. Esto permite tomar decisiones como el lugar y el momento del nacimiento del RN, así como su manejo desde el momento en que nace, factores que mejoran el pronóstico de defectos severos como síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo, atresia pulmonar y transposición de grandes arterias (TGA).

Las CC pueden presentarse en forma aislada, asociadas con malformaciones de otros órganos o sistemas, o como parte de un síndrome clínico (Tabla 49-1). La etiología de las CC parece

Tabla 49-1. Síndromes pediátricos que se asocian con cardiopatías

Síndrome	Porcentaje con cardiopatía	Malformación
Trisomía 21 (Down)	40% al 50%	Defecto septal A-V (canal A-V), *ductus*, T. de Fallot
Trisomía 18	90%	CIV, *ductus*, doble salida VD
Trisomía 13-15	85%	CIV
Turner (45 X0)	45%	Coartación aórtica
Microdeleción 22q11, Di George o velo cardiofacial	80%	Anomalías del cayado aórtico, *truncus* arterioso, T. de Fallot, atresia aórtica
Ellis Van Creveld	50% al 60%	Aurícula única, CIV
Williams (7q11.23)	75%	Estenosis supravalvular aórtica, estenosis de ramas pulmonares
Noonan	30% al 50%	Estenosis valvular pulmonar, CIA, miocardiopatía
Goldenhar	10% al 50%	Doble salida de VD, atresia pulmonar
Holt Oram	75%	CIA, CIV
Enfermedad de Pompe (glicogenosis)	100%	Miocardiopatía hipertrófica
Esclerosis tuberosa	50% al 70%	Tumores cardíacos (rabdomiomas)
Rubéola congénita	60% al 80%	*Ductus*, estenosis valvular y de ramas pulmonares, CIV

ser resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales (multifactorial). Es así como malformaciones cardíacas se presentan en enfermedades genéticas autosómicas, como el síndrome Apert, y en enfermedades cromosómicas como los síndromes de Down y de Turner. La mayor precisión actual del diagnóstico cromosómico ha permitido asociar algunas de estas enfermedades genéticas con microdeleciones de cromosomas como la 22q11, deleción del brazo largo del cromosoma 22, que hoy es la segunda cromosomopatía que con mayor frecuencia se relaciona con CC luego de la trisomía 21. Por otra parte, factores ambientales durante la gestación, como enfermedades maternas (diabetes, lupus), ingesta materna de sustancias como alcohol o litio, o infecciones maternas como la rubéola, se vinculan con malformaciones del corazón. Las CC son numerosas, pero no todas se manifiestan en el período RN. Las que se diagnostican con más frecuencia en este período son: D-TGA, síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo, coartación aórtica, CIV, TOF, atresia pulmonar con CIV, y *ductus* arterioso persistente (DAP). Con menor frecuencia: defecto septal auriculoventricular (canal A-V), síndromes de heterotaxia (asplenia-poliesplenia), atresia pulmonar con *septum* intacto, ventrículo único, atresia tricuspídea, drenaje venoso anómalo pulmonar total, tronco arterioso y estenosis aórtica, entre otras.

Como un enfoque práctico para revisar las CC graves del neonato, se clasificarán con base en su condición fisiopatológica dominante en:

1. Cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha.
2. Cardiopatías con cortocircuito de derecha a izquierda (cianóticas).
3. Cardiopatías obstructivas izquierdas.

Existen CC que resultan difíciles de incluir en alguno de estos grupos, otras que pueden incluirse en más de uno, o bien asociadas en un mismo niño que se agrupan por su malformación dominante. No están consideradas en esta clasificación un gran grupo de CC leves, que no se manifiestan clínicamente en el período neonatal o son detectadas como hallazgo de soplo cardíaco en RN asintomático, como CIV o DAP pequeño, estenosis pulmonar o aórtica leve, insuficiencia tricuspídea o mitral leve, etcétera.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON CORTOCIRCUITO DE IZQUIERDA A DERECHA DOMINANTE

Son aquellas cardiopatías que presentan paso de sangre ya oxigenada (distal a los capilares pulmonares) hacia las cavidades derechas del corazón, incluidas venas cavas y/o la arteria pulmonar, por lo tanto, es un grupo de cardiopatías congénitas acianóticas.

Es importante hacer notar que la mayoría de los defectos que se presentan como cortocircuitos de izquierda a derecha dominante pudiesen cambiar la dirección del cortocircuito según cambios en resistencia vascular pulmonar o la existencia de obstrucciones fijas o dinámicas distales al sitio del cortocircuito. Por ejemplo, un RN prematuro portador de una comunicación interauricular o de un *ductus* persistente puede invertir la dirección del cortocircuito si presenta una crisis de hipertensión pulmonar, manifestándose como desaturación y cianosis. Existe, además, un grupo importante de CC complejas, como ventrículo único, atresia tricuspídea, doble salida de ventrículo derecho, que cuando no se asocian con obstrucción al flujo pulmonar presentan un importante cortocircuito de I a D y se manifiestan como una CIV amplia con cianosis mínima, y serán discutidas dentro de las CC con cortocircuito de derecha a izquierda (cianóticas).

Epidemiología. Son el grupo de defectos cardíacos más frecuentes, y en forma aislada o combinada, corresponden a más del 50% de todos los RN con CC, inclusive luego de excluir el *ductus* persistente en el RN prematuro y *ductus* silentes. Sin embargo, y debido a las características hemodinámicas propias del RN, no siempre se manifiestan o presentan impacto clínico en el período neonatal. La CIV es la que se presenta con más frecuencia, seguida por la comunicación interauricular (CIA), el *ductus* arterioso persistente (DAP), el defecto septal auriculoventricular o canal A-V (CAV) y el drenaje venoso anómalo pulmonar parcial (DVAPP). De estas, la CIA y el DVAPP rara vez se manifiestan en el RN. Aunque su presentación es menos frecuente, la ventana aortopulmonar puede presentarse con signos de insuficiencia cardíaca en el período neonatal.

Fisiopatología. Se caracterizan por presentar defectos que permiten que sangre que viene desde el retorno venoso pulmonar, se desvíe hacia las cavidades derechas y vuelva a entrar al territorio vascular pulmonar. Este cortocircuito puede ocurrir a nivel de las venas pulmonares como ocurre en el drenaje venoso pulmonar anómalo, a nivel de las aurículas como ocurre en la CIA, a nivel de los ventrículos como ocurre en la CIV, o a nivel de los grandes vasos como ocurre en el DAP y en la ventana aortopulmonar. Independientemente del nivel del defecto, todas estas cardiopatías llevan a hiperflujo pulmonar y, cuando el cortocircuito ocurre distal a las válvulas auriculoventriculares, es decir, a nivel ventricular o de los grandes vasos, se producirá además aumento de la presión de arteria pulmonar por transmisión de presión desde el ventrículo izquierdo y/o la aorta. Por otra parte, el cortocircuito de I a D lleva a sobrecarga de volumen y, por lo tanto, a dilatación de las cavidades cardíacas que participan en él. El hiperflujo pulmonar resulta en un aumento del retorno venoso a cavidades izquierdas, aumento de la presión de final de diástole de estas cavidades y, por consiguiente, hipertensión venosa pulmonar e hipertensión hidrostática capilar pulmonar. Esta última favorece el paso de líquido al intersticio pulmonar, edema bronquiolar y edema alveolar. La acumulación de líquido intersticial pulmonar produce inicialmente taquipnea, la que puede aumentar a dificultad respiratoria franca asociada con edema pulmonar y/o obstrucción bronquiolar. Este compromiso lleva a un aumento de la presión arterial pulmonar, aumento de presiones diastólicas de cavidades derechas y congestión

venosa sistémica manifestada por hepatomegalia. Por otra parte, la disminución del flujo sistémico gatilla la respuesta compensatoria neurohumoral (catecolaminas, sistema renina angiotensina-aldosterona, entre otros), que explican parte del cuadro clínico, como taquicardia, sudoración, aumento de gasto energético, etc. Al considerar el aumento de precarga por la sobrecarga de volumen, sumado a la actividad de las catecolaminas, la contractilidad miocárdica está generalmente conservada o incluso aumentada.

La magnitud del cortocircuito de I a D depende del tamaño del defecto cardíaco, su ubicación y de la relación entre las resistencias vasculares pulmonar y sistémica; a menor resistencia pulmonar y a mayor resistencia sistémica, mayor cortocircuito de I a D. Dado que el RN tiene una resistencia vascular pulmonar (RVP) relativamente alta, el compromiso clínico significativo de estas cardiopatías se produce luego de la caída de esta, generalmente después de la segunda semana de vida.

Clínica. Los hallazgos al examen físico más característicos de los RN con cardiopatías con cortocircuito I a D son taquipnea e incluso dificultad respiratoria, taquicardia, precordio hiperactivo, cardiomegalia, soplo cardíaco y hepatomegalia. El electrocardiograma (ECG) puede variar según el tipo de cardiopatía y su severidad, desde la normalidad hasta signos de crecimiento o hipertrofia biventricular y crecimiento auricular izquierdo. La radiografía (Rx) de tórax muestra cardiomegalia y aumento de la circulación pulmonar, a veces relacionada con hiperinsuflación y edema pulmonar. El ecocardiograma (ECO) o ecocardiografía permite determinar el tipo de defecto, su tamaño y su repercusión en el corazón.

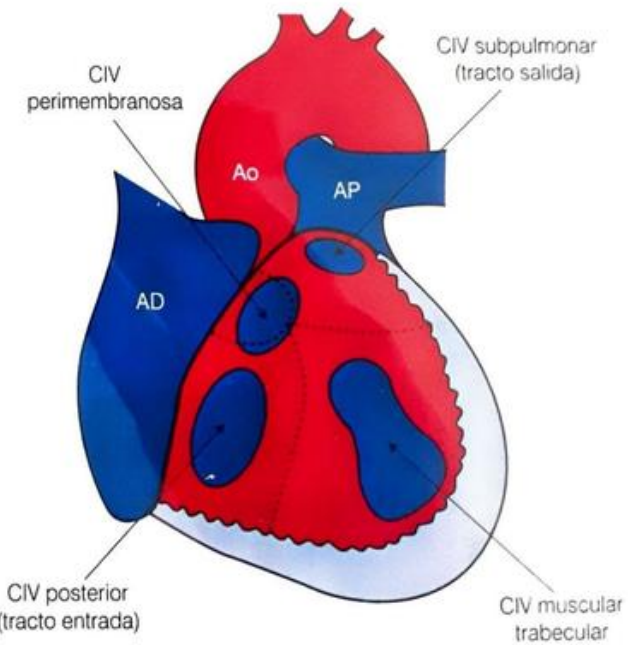
Tratamiento. Rara vez requieren tratamiento durante el período neonatal inmediato y, su manejo posterior va a depender del impacto clínico del defecto y de la repercusión nutricional. El adecuado aporte de volumen sin descuidar el aporte de calorías y nutrientes es fundamental para el manejo de estos pacientes. En caso de presentar signos clínicos de insuficiencia cardíaca o inadecuado crecimiento pondoestatural, se debe considerar el uso de diuréticos y vasodilatadores, como se detalla en el Capítulo 50: *Emergencias cardiovasculares en el recién nacido*. La mayoría de estas CC requiere de tratamiento quirúrgico o a través de cateterismo intervencional.

Revisaremos las CC con cortocircuito de izquierda a derecha dominante más frecuentes.

Comunicación interventricular (CIV)

Es la primera causa de insuficiencia cardíaca después de la segunda semana de vida y la CC más frecuente, representando alrededor del 25% al 30% de todas las CC. Pueden ser pequeñas, medianas o grandes, únicas o múltiples y constituir defectos aislados o ser parte de una CC más compleja. Según su ubicación pueden ser perimembranosas, esto es, relacionadas con la porción membranosa del *septum* que se encuentra en el punto de unión de las válvulas aórtica, mitral y tricúspide, o musculares (Figura 49-1). Las CIV musculares pueden ser del tracto de entrada (posteriores), trabeculares (cuerpo ventricular) o del tracto de salida (anteriores). El tamaño y ubicación de la CIV juega un importante rol en la historia natural, con una mayor tasa de cierre y/o de cierre más precoz para CIV pequeñas (< 3 mm) y musculares. En el período neonatal las CIV más frecuentes son las musculares trabeculares pequeñas, que no presentan repercusiones clínicas y sobre el 85% cursan con cierre espontáneo durante el primer año de vida. Sin embargo, si consideramos aquellas con repercusión clínica, las más frecuentes son las perimembranosas. Habitualmente, las CIV se presentan como defectos aislados, sin embargo, pueden asociarse con otras cardiopatías como coartación aórtica, *ductus* arterioso u otro defecto. En el período neonatal las CIV pequeñas y medianas se presentan solo como hallazgo de soplo cardíaco, y las grandes (diámetro cercano a la aorta) se presentan con insuficiencia cardíaca a partir de la segunda semana de vida. En los defectos más grandes, en la medida que cae la resistencia vascular pulmonar, se hace evidente el hiperflujo pulmonar y los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. En estos casos, el examen cardiovascular se caracteriza por un precordio hiperactivo, un soplo cardíaco holosistólico, paraesternal izquierdo bajo, un segundo ruido intenso, y ocasionalmente, una rodada diastólica en el ápex secundaria a hiperflujo mitral. Puede auscultarse galope ventricular. Los pulsos son normales o amplios. El ECG puede mostrar signos de crecimiento de cavidades izquierdas o biventricular, o ser normal. La Rx de tórax revela cardiomegalia secundario a dilatación de cavidades izquierdas y tronco de arteria pulmonar, vinculada con aumento de la vasculatura pulmonar, y frecuentemente edema y/o hiperinsuflación pulmonar. El ecocardiograma permite ver la localización y tamaño del defecto, así como evaluar la existencia de defectos

Figura 49-1. Ubicación anatómica de los distintos tipos de comunicación interventricular (CIV).



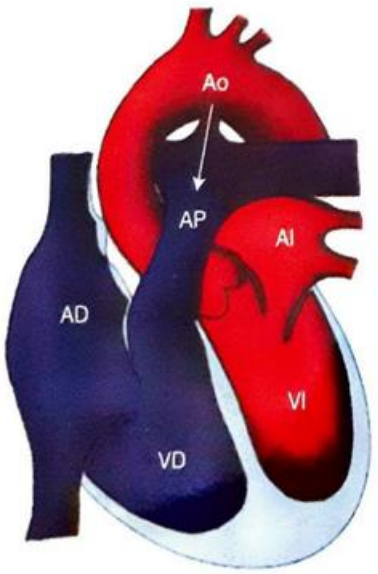
asociados y repercusiones en las cavidades cardíacas. El uso de algún otro examen es muy inhabitual para la mayoría de los defectos con cortocircuitos de I a D.

Aquellos RN sintomáticos con defectos grandes requieren de tratamiento, que consiste en uso de vasodilatadores y diuréticos. Si el niño no responde al tratamiento médico, ya sea por persistir con signología de insuficiencia cardíaca o por una pobre ganancia ponderal, se debe considerar tratamiento quirúrgico. La cirugía correctora consiste en el cierre de la CIV con un parche generalmente de material artificial. La cirugía paliativa es hoy excepcional, limitada a algunos pacientes con CIV musculares múltiples. Consiste en poner una cinta en torno al tronco de la arteria pulmonar que restrinja el flujo sanguíneo (*banding* de la arteria pulmonar). El cierre por cateterismo con dispositivos puede constituir una alternativa terapéutica en algunos pacientes, sin embargo, por la asociación con anomalías en la conducción como, por ejemplo, bloqueo de rama derecha, izquierda o bloqueo A-V completo ya sea en el seguimiento inmediato como alejado de ellos es que, actualmente, solo se realiza en casos excepcionales y generalmente solo se plantea en niños mayores de 6 meses.

Ductus arterioso persistente (DAP)

El *ductus* arterioso es una estructura vascular que conecta el tronco de la arteria pulmonar con la aorta descendente durante la vida fetal (Figura 49-2). Funcionalmente, se cierra en las primeras 12 a 96 h de vida posnatal, proceso que se completa entre la 2ª y 3ª semana de vida con el cierre anatómico. Su estructura microscópica es diferente a los vasos adyacentes, con una capa media compuesta de grandes capas de músculo liso dispuestas en espiral y longitudinalmente junto con grandes cantidades de ácido hialurónico y una íntima más gruesa e irregular con abundante cantidad de sustancia mucoide. Existe una mayor incidencia de persistencia del *ductus* arterioso en los RN de pretérmino y constituye la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca en este grupo de neonatos (ver Capítulo 46: *Persistencia de ductus arterioso*). También es más frecuente en hijos de madres con rubéola durante el primer trimestre del embarazo y el parto en altura (por la baja concentración de oxígeno). También constituye una causa frecuente de insuficiencia cardíaca en el RN de término, siendo tres veces más frecuente en el sexo femenino. Cuando es pequeño puede manifestarse solo como hallazgo de soplo cardíaco.

Figura 49-2. *Ductus* arterioso persistente (flecha) comunica el tronco de la arteria pulmonar de la aorta descendente.



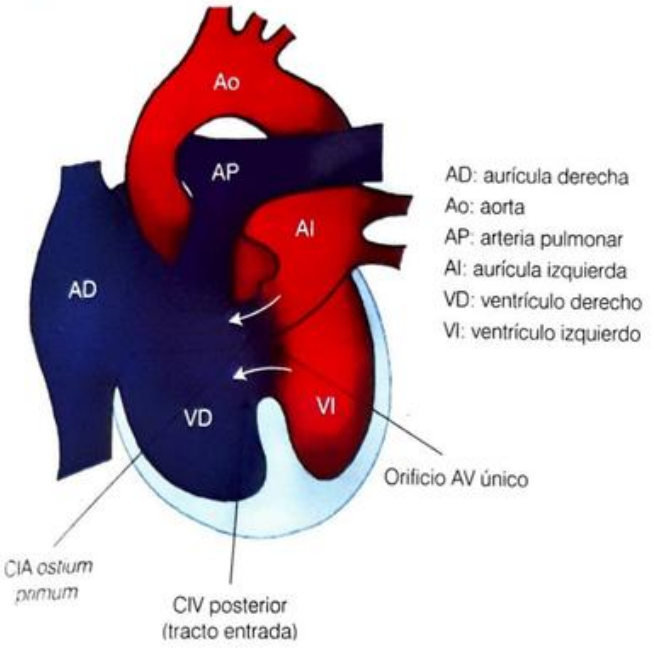
AD: aurícula derecha
Ao: aorta
AP: arteria pulmonar
AI: aurícula izquierda
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo

El examen cardiovascular del RN con DAP se caracteriza por pulsos amplios ("saltones") que son reflejo de una presión de pulso aumentada (aumento de la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica), precordio hiperactivo, soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar y subclavicular izquierdo, a veces asociado con un soplo diastólico precoz y, menos frecuentemente, como un soplo sistodiastólico (en "maquinaria") y segundo ruido ampliamente desdoblado. El ECG suele ser normal o mostrar signos de crecimiento de cavidades izquierdas cuando el *ductus* es amplio. La Rx de tórax también revela cardiomegalia con crecimiento de cavidades izquierdas al tronco de la arteria pulmonar, así como aumento de la vasculatura pulmonar y ocasionalmente edema pulmonar. El ecocardiograma permite demostrar el DAP y la detección de flujo ductal por Doppler, lo que confirma el diagnóstico. Cuando el DAP es muy pequeño y no causa insuficiencia cardíaca, no requiere tratamiento, solo debe esperarse el cierre espontáneo dentro de los primeros seis meses de vida. Si el DAP es moderado a grande con *shunt* de izquierda a derecha y con cualquiera de los siguientes síntomas: falla cardíaca congestiva, mal incremento ponderal, hiperflujo pulmonar, dilatación de cavidades izquierdas, todo esto en un tamaño de paciente y anatomía adecuada es recomendado su cierre percutáneo. Si causa insuficiencia cardíaca en el período neonatal su tratamiento es el cierre quirúrgico.

Defecto del *septum* auriculoventricular (Canal A-V)

Es un grupo de defectos en el centro del corazón, secundario a falta de desarrollo de los cojinetes endocárdicos con falla en la septación auriculoventricular o en la división de canal A-V embrionario dejando un orificio común sin división. Compromete la porción posterior del *septum* interventricular (CIV tipo tracto de entrada), la porción inferior y posterior del *septum* interauricular (CIA *ostium primum*) y las válvulas auriculoventriculares (válvula A-V única con un anillo y un orificio); cuando están presentes todos estos defectos se determina canal A-V completo (Figura 49-3). Por lo tanto, existe cortocircuito a nivel auriculoventricular y frecuentemente insuficiencia de la válvula AV única. El canal A-V es parcial o incompleto, cuando existe una fusión incompleta entre los cojinetes endocárdicos inferior y superior. Este se caracteriza por un defecto en el tabique interauricular tipo *ostium primum* pero no del tabique interventricular, dejando una válvula A-V única de 6 velos con un solo anillo y, a diferencia del canal A-V completo, dos orificios valvulares independientes (izquierdo

Figura 49-3. Canal aurículo-ventricular.



y derecho) asociado con un *cleft* o fisura en el velo anterior de la válvula izquierda. No se trata de una válvula mitral y tricuspídea propiamente tal.

En el caso del canal A-V completo, cuando los tabiques auricular y ventricular están alineados y la apertura de la válvula A-V común es relativamente simétrica a ambos ventrículos, se denomina de un canal A-V completo balanceado, en el cual ambos ventrículos tienen adecuado desarrollo y la principal repercusión fisiológica la constituyen los cortocircuitos de izquierda a derecha. En cambio, si existe una marcada asimetría en el tamaño ventricular, como vemos en los canales desbalanceados, el manejo inicial y enfrentamiento quirúrgico se asemeja a la de los pacientes con fisiología univentricular, lo que se abordará posteriormente en este capítulo.

El canal A-V ocupa el 3% al 5% de todas las CC, con una prevalencia de 0,3 a 0,4 por cada 1.000 RNV, algo más frecuente en el sexo femenino y es la cardiopatía más característica en niños con síndrome de Down. Cerca del 40% al 50% de los niños con síndrome de Down tiene una CC y de ellos el 35% al 50% tiene canal A-V. Sin embargo, no es una cardiopatía exclusiva de los pacientes con trisomía 21, también puede ser observada en niños con síndromes de heterotaxia en el contexto de cardiopatías más complejas. Con frecuencia se relaciona con DAP, y menos frecuentemente a TOF o a coartación aórtica. Las formas parciales de canal A-V se han asociado con síndrome de DiGeorge y Elli Van Cleveld.

Los neonatos con esta cardiopatía congénita pueden presentar también insuficiencia de la válvula A-V y en ocasiones cianosis leve en los primeros días de vida, la que tiende a desaparecer con la caída de la RVP, apareciendo entonces signología de insuficiencia cardíaca. Es importante considerar que los niños que no desarrollan insuficiencia cardíaca son los que mantienen resistencia pulmonar elevada y, por lo tanto, mayor riesgo de desarrollar enfermedad vascular obstructiva pulmonar precozmente. El examen cardiovascular característico de RN con canal A-V presenta pulsos normales o amplios, precordio activo, segundo ruido intenso, soplo holosistólico paraesternal izquierdo bajo vinculado con soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar secundario al hiperflujo pulmonar, ocasionalmente galope ventricular (tercer ruido) y, ocasionalmente, rodada diastólica apical. Cuando mantiene resistencia pulmonar elevada, en el examen cardíaco puede encontrarse solo un segundo ruido intenso, sin soplo cardíaco, uno eyectivo suave en el foco pulmonar u holosistólico en foco apical en caso de existir insuficiencia moderada o severa de la válvula A-V. La principal característica del ECG es la presencia de un eje superior izquierdo de QRS, y frecuentemente PR prolongado e hipertrofia biventricular. La Rx de tórax revela cardiomegalia global, aumento de la vasculatura pulmonar y, habitualmente, edema y/o hiperinsuflación pulmonar. El ecocardiograma debe describir el tamaño del defecto interauricular e interventricular, las características de la válvula auriculoventricular única, la relación de esta con los ventrículos y las características y tamaño de los ventrículos. Muchas veces existe asociada una CIA *ostium secundum* y un *ductus* arterioso permeable. El Doppler permite evaluar la existencia de insuficiencia la válvula A-V.

El tratamiento inicial consiste en el manejo de la insuficiencia cardíaca con las medidas mencionadas en el Capítulo 50: *Emergencias cardiovasculares en el recién nacido*. La cirugía correctora es el tratamiento definitivo, en el canal A-V completo bien balanceado, debiendo realizarse alrededor de los 4 a 6 meses de vida (o antes en el caso de pacientes con síndrome de Down). Este procedimiento consiste en cerrar los defectos septales auricular y ventricular, dividir la válvula A-V y cerrar el *cleft* de la válvula mitral si lo presenta. En el canal A-V desbalanceado, cuando existe desproporción importante de los ventrículos se debe optar por la vía univentricular.

Comunicación interauricular (CIA)

Los defectos del *septum* interauricular rara vez se manifiestan clínicamente en el período neonatal, salvo que estén asociados con otro defecto cardíaco (Figura 49-4). Su prevalencia es del 7% al 10% de las CC y de 0,3 por cada 1.000 RNV, siendo más frecuente en el sexo femenino (2:1). Es conocida la asociación entre CIA y anomalías de las extremidades superiores como característica del síndrome de Holt-Oram y dependiendo de la ubicación de defecto, la CIA puede ser de tipo *ostium secundum*, la cual es la más frecuente (65% a 75%) y corresponde al defecto ubicado en la porción central del tabique, en continuidad con la fosa oval. Cuando compromete exclusivamente la porción del *septum* que se relaciona directamente con las válvulas auriculoventriculares se determina una CIA tipo *ostium primum* (15% a 25%). Menos frecuente es la CIA tipo seno venoso (10%) que se ubica en la parte posterior del *septum* y se relaciona con la vena cava superior o inferior, la que suele relacionarse con drenaje venoso anómalo pulmonar parcial y, por último, la CIA tipo seno coronario (1%).

Figura 49-4. Ubicación anatómica de los distintos tipos de comunicación interauricular (CIA).

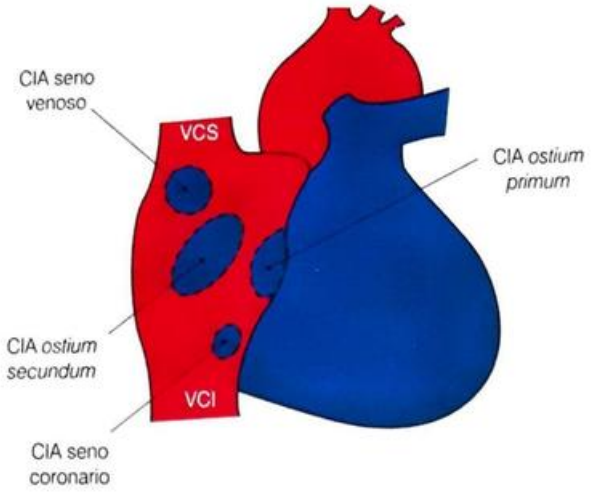
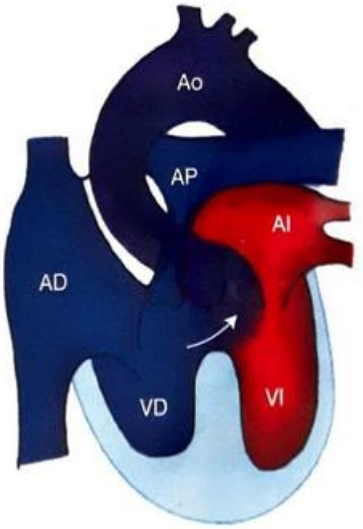


Figura 49-5. Tetralogía de Fallot.



Habitualmente, en el RN la CIA no da sintomatología alguna, encontrándose en el examen cardiológico solo un soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar inespecífico con desdoblamiento "fijo" del segundo ruido y, en los casos de una CIA amplia, un soplo mesodiastólico de rodada tricuspídea. Los exámenes de laboratorio pueden revelar signos de crecimiento de cavidades derechas y aumento de la vasculatura pulmonar. Rara vez requieren de tratamiento farmacológico, siendo su tratamiento definitivo el cierre del defecto. Hoy en día el tratamiento de elección es por cateterismo. Para esto, es necesario que el defecto tenga bordes anatómicos adecuados para la implantación del dispositivo. En el caso de pacientes muy pequeños (menores a 15 kg), CIA tipo *ostium secundum* con malos bordes anatómicos o CIA tipo *ostium primum*, seno venoso y seno coronario, o que tengan asociado un drenaje venoso pulmonar anómalo u otra anomalía cardíaca, la reparación debe realizarse por vía quirúrgica.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON CORTOCIRCUITO DE DERECHA A IZQUIERDA (CIANÓTICAS)

Este grupo de cardiopatías congénitas son el grupo más heterogéneo, siendo su característica común el cortocircuito de derecha a izquierda a nivel cardíaco, con la consiguiente hipoxemia, manifestada clínicamente por cianosis de piel y mucosas. Desde el punto de vista fisiopatológico se pueden dividir en tres grupos:

1. **Obstructivas derechas:** en que se asocia obstrucción al flujo pulmonar con un defecto septal y consecuentemente con cortocircuito de derecha a izquierda, como ocurre en la tetralogía de Fallot (Figura 49-5).
2. **Mezcla total:** son malformaciones cardíacas que permiten una mezcla completa entre los retornos venosos sistémico y pulmonar, sin presentar obstrucción significativa al flujo pulmonar, como ocurre en corazones univentriculares (Figura 49-6).
3. **Fisiología de transposición:** o falta de mezcla entre los circuitos sistémico y pulmonar, como ocurre en la transposición de grandes arterias (Figura 49-7).

En el primer grupo, el más numeroso, se encuentran todas las CC simples o complejas asociadas con estenosis pulmonar severa, desde una CIA con estenosis valvular pulmonar hasta un ventrículo único con malposición de grandes arterias y atresia pulmonar.

Fisiopatología:

Cardiopatías obstructivas derechas. Como se mencionó más arriba, en este grupo de cardiopatías existe una obstrucción al flujo pulmonar y necesariamente debe existir algún sitio de cortocircuito que obligue a la sangre desaturada a emerger por la aorta. La obstrucción al flujo pulmonar puede ser a nivel valvular o subvalvular por un tejido conal y puede tratarse de un corazón biventricular, como en la tetralogía de Fallot o en la doble salida de ventrículo derecho, como también en un ventrículo único con distintos grados de estenosis pulmonar. La obstrucción al flujo pulmonar también puede ocurrir a nivel de una CIV en un paciente con atresia tricuspídea en que la arteria pulmonar emerge de un ventrículo derecho hipoplásico cuya única fuente de flujo sanguíneo es el ventrículo izquierdo (Figura 49-8). La resultante común es que la obstrucción al flujo pulmonar obliga a un cortocircuito de derecha a izquierda, entrando sangre desaturada al territorio arterial sistémico, produciéndose la consiguiente hipoxemia y cianosis. En estas CC el flujo pulmonar generalmente se encuentra disminuido. Cuando la obstrucción es total, como en la atresia pulmonar (Figura 49-9) o muy severa, todo o casi todo el flujo pulmonar proviene de la aorta a través del *ductus* arterioso (cardiopatía *ductus* dependiente), situación en la que

Figura 49-6. Ventrículo único.

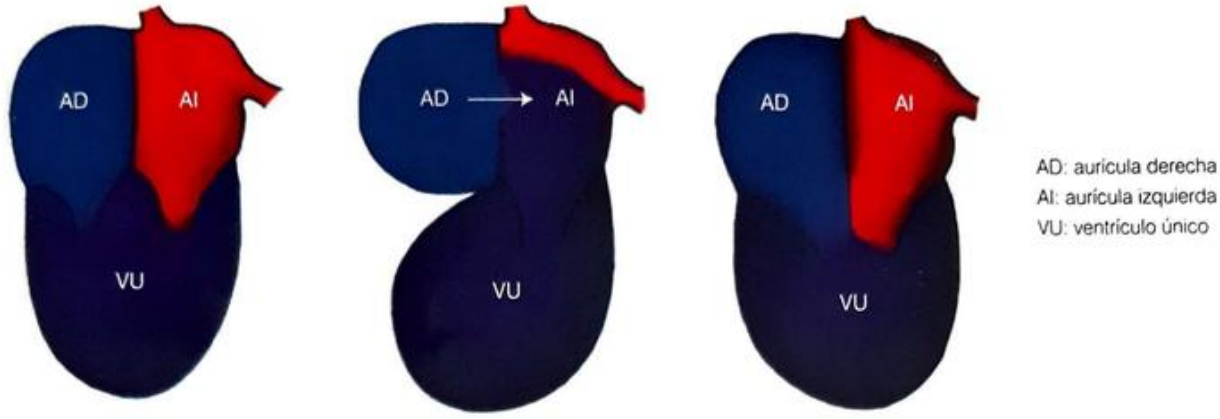


Figura 49-7. Transposición de grandes arterias.

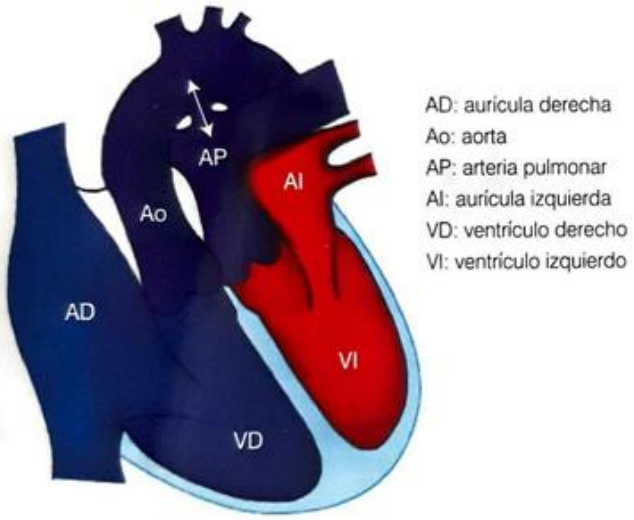


Figura 49-8. Atresia tricuspídea.

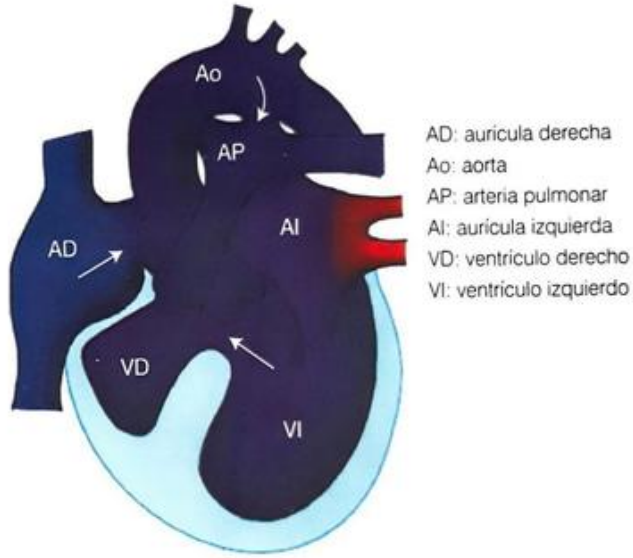
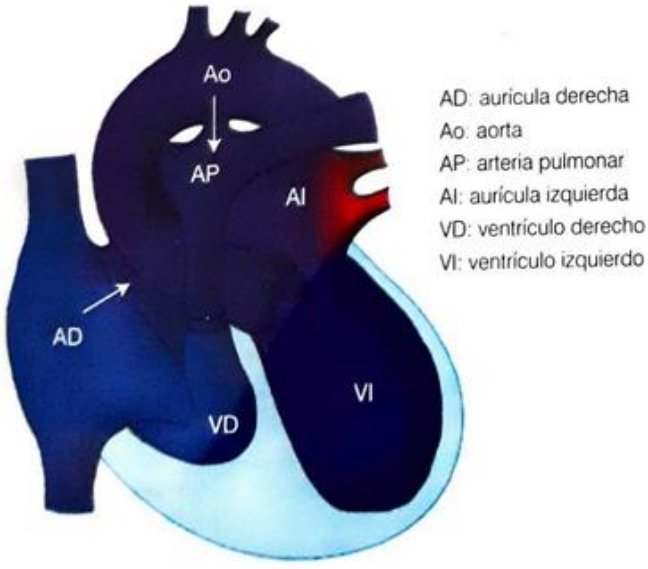


Figura 49-9. Atresia pulmonar con *septum* intacto.



el cierre ductal es incompatible con la vida. Ocasionalmente, el *ductus*, al permanecer ampliamente permeable, permite un buen flujo pulmonar y cianosis leve en el RN pero en la medida que este tiende a cerrarse, el flujo pulmonar disminuye y la cianosis aumenta.

Cardiopatías con mezcla total. En este grupo se produce un cortocircuito bidireccional, ya que se mezclan sangre desaturada proveniente de venas sistémicas con sangre saturada de oxígeno proveniente de venas pulmonares y el producto de esta mezcla es eyectado tanto hacia el tronco de la arteria pulmonar como hacia la aorta, recibiendo la primera sangre más oxigenada que la que le correspondía recibir de las venas sistémicas (cortocircuito de izquierda a derecha), y la segunda sangre menos oxigenada que la que le correspondía recibir de las venas pulmonares (cortocircuito de derecha a izquierda). Dado que la RVP es menor que la sistémica, una

mayor proporción del débito ventricular es eyectado hacia el tronco de la arteria pulmonar, tendencia que se intensifica luego de las primeras semanas de vida con la progresiva caída de la RVP. De modo que existe un aumento creciente del flujo pulmonar con las consecuencias mencionadas en las CC con cortocircuito de I a D, hiperflujo pulmonar, que al retornar al corazón lleva a una mezcla con mayor proporción de sangre oxigenada, por lo que estos pacientes no siempre presentan cianosis evidente.

Cardiopatías con fisiología de transposición. En ellas se produce falta de mezcla, es decir, la sangre desaturada que retorna por las venas cava a la aurícula y ventrículo derechos vuelve a la aorta y a la circulación sistémica sin haber pasado por la circulación pulmonar y, por otra parte, la sangre oxigenada que retorna por las venas pulmonares a la aurícula y ventrículo izquierdo vuelve a dirigirse a los pulmones a través de la arteria pulmonar sin alcanzar la circulación sistémica (Figura 49-7). Así se producen dos circuitos en paralelo, independientes, uno sistémico con sangre desaturada que lleva a hipoxemia severa y uno pulmonar con sangre oxigenada. Obviamente, esta situación es incompatible con la vida, salvo que exista algún nivel de mezcla entre las dos circulaciones. El RN dispone de dos comunicaciones fetales entre las circulaciones pulmonar y sistémica, el foramen oval y el *ductus* arterioso, donde se produce cortocircuito bidireccional que permite mezcla entre estas dos circulaciones y así la sobrevida del RN por al menos algunas horas (cardiopatía *ductus* dependiente). Desafortunadamente, la mezcla a estos niveles es frecuentemente insuficiente y transitoria, ya que el *ductus* tiende a cerrarse funcionalmente en las primeras horas de vida y el foramen oval hace lo mismo en el curso de días a semanas. Puede existir una CIV como defecto asociado que permite una mejor mezcla y una mayor sobrevida. En estas CC el flujo pulmonar está normal o aumentado, pudiendo desarrollarse congestión pulmonar e incluso edema pulmonar.

Clínica. La principal característica clínica y común a todas estas CC es que se presentan con cianosis marcada de piel y mucosas desde las primeras horas de vida o posteriormente al cerrarse el *ductus* arterioso. Esta cianosis se caracteriza por no asociarse con dificultad respiratoria, sino que solo a una respiración profunda (hiperpnea). En el examen cardiovascular, se encuentran pulsos normales, precordio quieto, segundo ruido que puede ser único y frecuentemente un soplo sistólico eyectivo en el foco pulmonar. El ECG puede mostrar hipertrofia ventricular derecha en CC como TGA o hipertrofia ventricular izquierda en atresia tricuspídea y/o pulmonar relacionada con hipoplasia ventricular derecha. La Rx de tórax revela una silueta cardíaca de tamaño normal, pudiendo presentar una forma inhabitual (Capítulo 50: *Emergencias cardiovasculares en el recién nacido*); la vasculatura pulmonar puede estar normal, disminuida, o menos frecuentemente aumentada. El ecocardiograma Doppler permite definir la malformación anatómica y evaluar la permeabilidad del *ductus* y del foramen oval, así como la presencia de insuficiencia valvular.

Clásicamente, se ha preconizado el uso de la prueba de hiperoxia para diferenciar la cianosis de origen pulmonar de la de origen cardíaco (Capítulo 26: *Diagnóstico diferencial de trastornos respiratorios del recién nacido*). Habitualmente, no es necesario hacer esta prueba, ya que clínicamente la cianosis cardíaca en general no se asocia con dificultad respiratoria, la que sí se observa en cianosis de origen pulmonar.

Tratamiento. Es generalmente quirúrgico, ya sea corrector o paliativo. Es fundamental corregir la acidosis metabólica y mantener un hematocrito adecuado (idealmente mayor del 45%). Si es una CC obstructiva derecha *ductus* dependiente o una con fisiología de transposición, debe iniciarse infusión continua de prostaglandina (PG) E_1 de acuerdo a las indicaciones dadas en el Capítulo 50, mientras se realiza un procedimiento que asegure un flujo pulmonar adecuado o una mezcla entre circulaciones pulmonar y sistémica aceptable. En algunos pacientes es necesario realizar una septostomía auricular (Rashkind), ya que la mezcla a nivel ductal es insuficiente para obtener saturaciones aceptables. Si el RN presenta una CC obstructiva derecha no *ductus* dependiente o una CC con mezcla total, solo se debe monitorizar estrictamente, hasta que se complete su evaluación y/o se realice un procedimiento que asegure un flujo pulmonar adecuado. La cirugía paliativa generalmente consiste en asegurar un adecuado y confiable flujo pulmonar, ya sea conectando una rama arterial sistémica a una de las ramas arteriales pulmonares (*shunt* sistémico – pulmonar) cuando existe bajo o nulo flujo pulmonar, o bien, se realiza un estrechamiento (*banding*) de la arteria pulmonar o incluso ligadura de esta acompañada de un *shunt* sistémico – pulmonar, cuando el flujo pulmonar es excesivo, como en algunas CC con mezcla total.

A continuación se revisarán las características de las CC más frecuentes en cada grupo.

Cardiopatías obstructivas derechas

Tetralogía de Fallot (TOF). Es la CC cianótica más frecuente en la edad pediátrica. Tiene una prevalencia de 1 en 3.600 RNV y corresponde del 7% al 10% de todas las CC, con una ligera predominancia en varones y con el 3% de incidencia en hermanos. Su etiología es desconocida, aunque en algunos casos los pacientes presentan una microdeleción de cromosoma 22q11. Es una malformación cardíaca generada por una desviación hacia anterior, cefálico y hacia la derecha de la porción infundibular del septum interventricular (o monología de Fallot según Van Praagh), resultando en una CIV subaórtica amplia, dextroposición y cabalgamiento de la aorta sobre la CIV, obstrucción subvalvular y/o valvular pulmonar de grado variable e hipertrofia ventricular derecha (Figura 49-5). En el 25% se asocia con arco aórtico derecho y, aproximadamente, en el 10% a anomalías coronarias, principalmente el origen anómalo de la descendente anterior desde la arteria coronaria derecha y coronaria derecha o izquierda única, anomalías en que la arteria coronaria cruza por el tracto de salida del ventrículo derecho, información que es importante al momento de la cirugía cardíaca.

El cuadro clínico varía ampliamente de acuerdo a la severidad de la estenosis pulmonar, desde un cuadro de cianosis intensa cuando existe atresia pulmonar, hasta uno característico de cortocircuito de izquierda a derecha cuando la estenosis pulmonar es mínima ("Fallot rosado"). Nos referiremos principalmente a la TOF con estenosis pulmonar crítica o con atresia pulmonar, ambas *ductus* dependiente, ya que es la que constituye el mayor problema durante el período neonatal. En el examen cardiovascular se encuentra un precordio de actividad normal, un segundo ruido único, un soplo sistólico eyectivo mínimo o continuo si la estenosis pulmonar es muy severa o un soplo sistólico eyectivo largo, áspero e intenso si la estenosis pulmonar es moderada. En el ECG es frecuente el hallazgo de eje derecho y signos de hipertrofia ventricular derecha. La Rx de tórax revela silueta cardíaca de tamaño normal o pequeña con el ápex apuntando hacia arriba o con la característica forma de zapato sueco, y la vasculatura pulmonar suele estar disminuida. El ECO permite el diagnóstico definitivo, siendo fundamental definir la anatomía coronaria y su relación con el tracto de salida del ventrículo derecho. El cateterismo cardíaco es excepcional en la evaluación diagnóstica de estos pacientes y se reserva solo para aquellos con arterias pulmonares discontinuas y flujo pulmonar dependiente de colaterales aortopulmonar.

El tratamiento debe dirigirse inicialmente a estabilizar al paciente y a asegurarle un flujo pulmonar adecuado para lograr una oxigenación aceptable. Para esto es necesario el uso de infusión continua de PGE_1 si se trata de un TOF extremo. Con el paciente estable, recibiendo infusión de PGE_1, se pueden realizar exámenes complementarios como angio TAC de tórax o estudio hemodinámico si existe la presencia de colaterales aortopulmonares o arterias pulmonares muy pequeñas, para de esta manera programar su cirugía. Si la estenosis pulmonar es moderada o leve y, por lo tanto, la oxigenación es aceptable, el niño puede controlarse periódicamente hasta alrededor de los 3 meses de edad para realizar cirugía reparadora o antes de esta edad si el niño intensifica su cianosis. El neonato con TOF extremo requiere de cirugía, siendo la tendencia actual a realizar cirugía correctora si la anatomía es "favorable". En caso contrario, puede realizarse un *shunt* sistémico pulmonar, habitualmente entre la arteria subclavia y la arteria pulmonar del mismo lado (*shunt* de Blalock-Taussig modificado). Hay situaciones en que se considera que el paciente es de alto riesgo para una intervención quirúrgica, por ejemplo, en pacientes de bajo peso de nacimiento, y que presentan una TOF con estenosis pulmonar crítica, dependiente de PGE_1 y ramas pulmonares continuas e hipoplásicas, puede implantarse un *stent* en el tracto de salida del ventrículo derecho. Esto permite garantizar un flujo pulmonar adecuado con la consiguiente mejoría en la saturación, permitiendo suspender las PGE_1, dar tiempo para la ganancia de peso del paciente, y que crezcan sus ramas pulmonares. Por otro lado, permite un acceso más fácil para realizar cateterismo intervencional de dilatación de ramas pulmonares, si es necesario antes de la cirugía reparadora.

El paciente con TOF y estenosis pulmonar moderada puede presentar agudamente un espasmo del infundíbulo y súbitamente constituir una estenosis severa, lo que llevará a una disminución crítica del flujo pulmonar y aumento del cortocircuito de derecha a izquierda con la consiguiente cianosis extrema, asociada a irritabilidad e hiperpnea, pudiendo desarrollar acidosis metabólica. Esta situación que puede ser gatillada por hipoxia o hipovolemia, constituye una crisis anoxémica y requiere de tratamiento urgente con:

- Poner al niño en posición genupectoral
- Oxígeno en alta concentración
- Infusión de volumen intravascular rápido
- Administración de morfina 0,1 a 0,2 mg/kg/dosis, o eventualmente de propranolol
- Administración de bicarbonato 1 a 2 mEq/kg/dosis, y de acuerdo a gases arteriales
- Utilizar un vasoconstrictor arteriolar como fenilefrina (0,02 mg/kg), si no ha respondido bien a las medidas anteriores. Para prevenir estas crisis es importante que el niño reciba un volumen de alimentación adecuado, evitando períodos prolongados de ayuno.

Atresia pulmonar con *septum* intacto. Tiene una incidencia de 4,2 en 100.000 RNV. Es una enfermedad distinta a la atresia pulmonar con CIV o TOF extremo dado que el tronco de la arteria pulmonar y ramas pulmonares son normales con ausencia de colaterales aortopulmonares, los velos de la válvula pulmonar están bien formados, pero fusionados con variados tamaños del ventrículo derecho e infrecuentes anomalías extracardíacas. La ausencia de un defecto septal ventricular lleva a presiones suprasistémicas del ventrículo derecho y a que este se descomprima a través de insuficiencia tricuspídea masiva. Esto lleva al desarrollo de una aurícula derecha gigante, además de un cortocircuito obligado de derecha a izquierda a través del foramen oval y consecuentemente a hipoxemia sistémica (Figura 49-9). Esta CC también es *ductus* dependiente, ya que esta es la única vía para que la sangre alcance la circulación pulmonar. Generalmente, se asocia con hipoplasia ventricular derecha, y cuando esta es marcada, pueden observarse comunicaciones anormales (sinusoides) entre la cavidad ventricular derecha y las arterias coronarias, cuyo flujo retrógrado llena las coronarias con sangre desaturada, provocando isquemia miocárdica.

Clínicamente, se caracteriza por cianosis extrema, en un paciente con un precordio activo y un soplo holosistólico paraesternal izquierdo bajo intenso, segundo ruido único, y signos evidentes de insuficiencia cardíaca. Cuando el defecto interauricular es restrictivo se asocian signos de bajo débito cardíaco. El ECG puede presentar hipertrofia ventricular izquierda y/o solo alteraciones difusas de la repolarización ventricular secundarias a isquemia subendocárdica. En la Rx de tórax puede presentar una cardiomegalia severa con base en aurícula derecha y disminución de la vasculatura pulmonar. El ECO confirma el diagnóstico y permite evaluar el tamaño del defecto interauricular, tamaño y morfología de la válvula tricúspide, tamaño del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar. La evaluación con Doppler color permite determinar el flujo a través del defecto interauricular, el

flujo a través del *ductus* y la presencia de sinusoides en el ventrículo derecho. El cateterismo cardíaco debe incluirse siempre en la evaluación de estos pacientes, ya que además de determinar las presiones del VD permite definir si la circulación coronaria es dependiente de este (presencia de sinusoides entre el ventrículo derecho y las arterias coronarias, con estenosis de estas). Debe plantearse, como diagnóstico diferencial, la anomalía de Ebstein que consiste en una inserción anómala del velo septal de la válvula tricúspide, que se relaciona con insuficiencia tricuspídea masiva y cortocircuito auricular de derecha a izquierda, que causa hipoxemia importante y, que en sus formas moderadas, tiende a mejorar espontáneamente en el período neonatal, en la medida que baja la RVP.

El tratamiento de urgencia consiste en asegurar el flujo pulmonar y una oxigenación aceptable, con infusión continua de PGE_1 para mantener el *ductus* permeable. El tratamiento quirúrgico depende del tamaño del ventrículo derecho (que se correlaciona con el tamaño o z *score* de la válvula tricúspide) y de la dependencia de la circulación coronaria del ventrículo derecho hipertenso vía sinusoides. Si la circulación coronaria no es dependiente del ventrículo derecho, y este es de un tamaño aceptable, se descomprime con una reconstrucción del tracto de salida, permitiendo el flujo anterógrado desde él hacia las arterias pulmonares. En ocasiones, en que el ventrículo derecho es pequeño, es necesario además asociar *shunt* sistémico-pulmonar para asegurar un débito pulmonar adecuado en la espera de que el ventrículo derecho crezca. Si la hipoplasia del ventrículo derecho es muy severa y en especial cuando la circulación coronaria es dependiente de este, no debe ser descomprimido y solo se realiza un *shunt* sistémico-pulmonar. Esta cirugía es paliativa y será la primera etapa de la vía univentricular.

Cardiopatías con mezcla total

Ventrículo único. Bajo esta denominación se agrupa una amplia variedad de malformaciones cardíacas caracterizadas por tener una cavidad ventricular funcional única, a la que confluirán ambos retornos venosos, sistémico y pulmonar. Esto ocurrirá a través dos válvulas auriculoventriculares, una válvula A-V única en presencia de atresia de la otra o una válvula A-V única tipo canal (Figura 49-6). Como consecuencia hay una mezcla total del retorno venoso sistémico (sangre desaturada) y el retorno venoso pulmonar (sangre oxigenada) en la cavidad ventricular única, y el débito ventricular es dividido entre dos circuitos, la arteria pulmonar y la aorta, cuyas saturaciones son similares. La proporción del débito cardíaco, que se distribuye al territorio sistémico y pulmonar, dependerá de la resistencia relativa al flujo sanguíneo en ambos territorios. La resistencia al flujo pulmonar está determinada por: el grado de obstrucción valvular y/o subvalvular pulmonar; la RVP (habitualmente alta en la primera semana de vida); y más distalmente por la presión venosa pulmonar y la presión auricular izquierda. La resistencia al flujo sistémico, a su vez, está determinada por: la presencia de lesiones anatómicas obstructivas (estenosis subvalvular o valvular aórtica, hipoplasia del cayado, coartación aórtica) y por la resistencia vascular sistémica propiamente tal.

Si hay obstrucción al flujo pulmonar su presentación clínica corresponde a una CC obstructiva derecha *ductus* dependiente (cianosis proporcional al grado de obstrucción al flujo pulmonar). Si hay lesiones obstructivas izquierdas su presentación clínica es cianosis e hipodébito (ver detalles en CC obstructivas izquierdas). En ambos casos, se debe iniciar una infusión de PGE_1 (Capítulo 50: *Emergencias cardiovasculares en el recién nacido*), corregir la acidosis y mantener un adecuado hematocrito (idealmente > 45%). Cuando la obstrucción al flujo pulmonar es mínima, hay hiperflujo pulmonar que se acentúa a medida que disminuye la RVP. En este caso, el RN se presenta con signos de insuficiencia cardíaca y congestión pulmonar.

El ECO confirma el diagnóstico y permite definir el tipo de ventrículo único, presencia de atresia o estenosis de válvulas auriculoventriculares y semilunares, la función de estas, presencia de defectos septales auriculares o ventriculares, lesiones obstructivas derechas o izquierdas y permeabilidad del *ductus*. Además, permite evaluar la función ventricular.

El tratamiento definitivo es cirugía en etapas, cuyo objetivo final es derivar el flujo venoso sistémico (venas cavas) hacia la arteria pulmonar, evitando la mezcla de sangre venosa sistémica y sangre venosa pulmonar en la cavidad ventricular única. De esta manera, la sangre desaturada es desviada hacia la circulación pulmonar, y retorna oxigenada a la cavidad ventricular única, desde donde es eyectada al territorio sistémico. El enfrentamiento quirúrgico en el período de RN dependerá de la anatomía del paciente, la que a su vez determina la fisiopatología y, por lo tanto, la clínica. Si el paciente es portador de una forma de ventrículo único con obstrucción al flujo pulmonar, fisiopatológicamente predominará el hipoflujo pulmonar y clínicamente la cianosis. En estos casos, en la etapa neonatal se deberá realizar un *shunt* sistémico-pulmonar, en el que habitualmente se conecta la arteria subclavia con la arteria pulmonar ipsilateral (*shunt* de Blalock-Taussig modificado) con un conducto de Goretex®. Si, por el contrario, no existe obstrucción anatómica al flujo pulmonar, fisiopatológicamente predominará el hiperflujo pulmonar y clínicamente el paciente desarrollará insuficiencia cardíaca. En estos casos, será necesario realizar un *banding* de la arteria pulmonar, y con esto regular el flujo pulmonar y disminuir los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, además de proteger el lecho vascular pulmonar, lo que es fundamental para los resultados de las siguientes etapas. Cuando existe la presencia de lesiones obstructivas izquierdas asociadas como, por ejemplo, en la atresia tricuspídea con estenosis subaórtica o el síndrome de hipoplasia de ventrículo izquierdo, el enfrentamiento quirúrgico debe orientarse a garantizar un flujo irrestricto hacia el territorio sistémico. Esto es lo que busca la cirugía de Damus-Kaye-Stansel (DKS), en la que se realiza una amplia comunicación entre la arteria pulmonar y la aorta, o la cirugía de Norwood que incluye una reconstrucción del arco aórtico hipoplásico. En ambos casos se "sacrifica" el tronco de arteria pulmonar y el ventrículo

eyectará solo hacia un vaso que se continuará con la aorta ascendente. Por lo tanto, debe establecerse además una fuente controlada de flujo pulmonar ya sea mediante un *shunt* sistémico-pulmonar (*shunt* de Blalock-Taussig modificado) o una conexión directa entre el ventrículo único y la arteria pulmonar (modificación de Sano). En todos estos casos, los pacientes seguirán la etapificación de ventrículo único con las posteriores cirugías de Glenn y Fontan.

Atresia tricuspídea. Es la tercera CC cianótica más frecuente, con una prevalencia estimada de 0,5 a 1,2 por 10.000 RNV. Definida por la ausencia de conexión entre la aurícula y ventrículo derecho existe, por lo tanto, cortocircuito obligado de derecha a izquierda a nivel auricular (CIA dependiente) (Figura 49-8). Esta CC se asocia constantemente con otros defectos cardíacos como, por ejemplo, CIA (100%), hipoplasia de ventrículo derecho (100%), CIV (95%) siendo más frecuente la de tipo muscular, obstrucción al tracto de salida de VD (75%) discordancia ventrículo arterial, incluyendo transposición de grandes arterias o doble salida de VD (28%). De acuerdo a la anatomía de las grandes arterias, se divide en 3 tipos, tipo I (con grandes arterias normalmente relacionadas), tipo II (con D-TGA) y tipo III (con L-TGA o con malposición de grandes arterias), las dos primeras categorías se subdividen dependiendo del flujo pulmonar y de la ausencia o tamaño de la CIV. De acuerdo al grado de obstrucción al flujo pulmonar, su cuadro clínico puede variar desde una CC cianótica severa (obstructiva derecha *ductus* dependiente) hasta una CC con hiperflujo pulmonar y cianosis mínima (mezcla total).

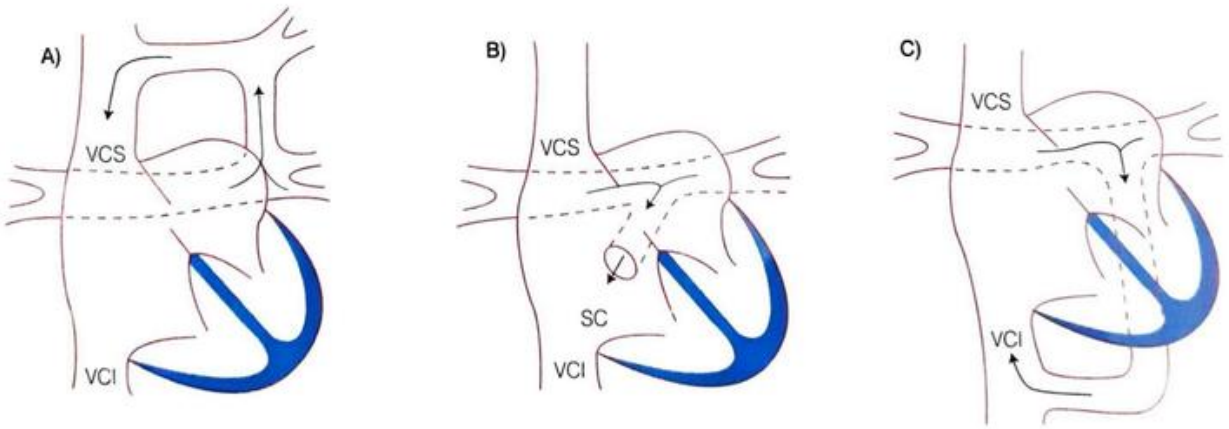
En el examen clínico es frecuente el hallazgo de cianosis, hipernea, precordio quieto, primer ruido acentuado y un segundo ruido único en pacientes con atresia pulmonar o un soplo sistólico eyectivo paraesternal izquierdo cuando existe CIV y/o estenosis pulmonar. La cianosis puede ser mínima, cuando hay hiperflujo pulmonar. El ECG característicamente revela crecimiento auricular derecho, eje QRS superior izquierdo, ausencia o disminución de fuerzas ventriculares derechas y predominio de fuerzas ventriculares izquierdas. La Rx de tórax revela tamaño cardíaco normal o discreta cardiomegalia en pacientes con flujo pulmonar disminuido o marcada cardiomegalia y signos de congestión pulmonar en pacientes con hiperflujo pulmonar. El ECO confirma el diagnóstico de ausencia de válvula tricúspide y permite evaluar tamaño y flujo a través de la CIA, permeabilidad del *ductus* y defectos asociados (CIV, estenosis pulmonar, relación de grandes arterias, etc.).

El tratamiento inicial también dependerá de la forma de presentación: infusión de PGE_1 y cirugía de *shunt* sistémico-pulmonar cuando se asocia con obstrucción pulmonar severa, o *banding* de arteria pulmonar o ligadura de esta más *shunt* sistémico-pulmonar cuando el flujo pulmonar es excesivo, como parte del tratamiento quirúrgico en etapas que se realiza en los pacientes con corazón univentricular. Luego, alrededor de los 4 a 6 meses se realiza la operación de Glenn bidireccional y, finalmente, alrededor de los 2 a 3 años, la operación de Fontan.

Drenaje venoso anómalo pulmonar total (DVAPT). Tiene una incidencia de 0,6 a 1,2 por cada 10.000 RNV y corresponde del 0,7% al 1,5% de las CC. En esta CC ninguna de las venas pulmonares drena directamente a la aurícula izquierda (Figura 49-10), sino que lo hacen a la aurícula derecha o a alguna de las venas sistémicas. Un tercio de los pacientes con DVAPT es portador de defectos cardíacos mayores, principalmente ventrículo único, tronco arterioso, TGA, atresia pulmonar e hipoplasia ventricular izquierda. El DVAPT se puede clasificar de acuerdo al sitio del drenaje de las venas pulmonares, el que puede ser en:

- **Vena cava superior o a sus tributarias** (50%: DVAPT supracardíaco), en este caso habitualmente existe un colector venoso, habitualmente ubicado posterior y cefálico a la aurícula izquierda, el cual recibe las venas pulmonares y, a través de una vena vertical ascendente, drena en la vena cava superior o vena innominada.
- **Aurícula derecha o a seno coronario** (16%: DVAPT cardíaco).

Figura 49-10. Drenaje venoso anómalo pulmonar total.



- Vena porta o *ductus* venoso (26%: DVAPT infradiafragmático), en este caso el colector venoso tiene una ubicación retroauricular, algo más cefalocaudal en su orientación y la vena vertical es descendente, pasa el diafragma y entra al sistema porta hepático.

En esta CC existe mezcla total de los retornos venosos sistémico y pulmonar en la aurícula derecha y cortocircuito obligado de derecha a izquierda a nivel de foramen oval o CIA (CIA dependiente). El cuadro clínico varía de acuerdo al grado y presencia de obstrucción al retorno venoso pulmonar, el cual puede ocurrir a nivel del *septum* interauricular o cuando la vena vertical cursa entre la arteria pulmonar izquierda y el bronquio fuente izquierdo (DVAPT supracardíaco), en la boca anastomótica del colector de venas pulmonares con el seno coronario (DVAPT cardíaco) o a nivel del diafragma o en el hígado (DVAPT infradiafragmático). Es en este último tipo en que se observa con mayor frecuencia una obstrucción al drenaje venoso pulmonar. Si no hay obstrucción al flujo venoso pulmonar, los pacientes suelen ser asintomáticos al nacer y desarrollan taquipnea, mal incremento ponderal, infecciones respiratorias recurrentes y signos de insuficiencia cardíaca, producto de la sobrecarga de volumen de cavidades cardíacas derechas e hiperflujo pulmonar. Debido a que existe hiperflujo pulmonar la mezcla resulta en sangre con saturación cercana al 90% en las cavidades izquierdas, por lo que la hipoxemia sistémica es leve. En el examen cardíaco se ausculta un primer ruido aumentado, el segundo ruido está ampliamente desdoblado y fijo con aumento del componente pulmonar; es frecuente auscultar un tercer ruido en el ápex y pueden auscultarse soplos secundarios a turbulencia por hiperflujo pulmonar (soplo sistólico eyectivo en el área pulmonar) o rodada tricuspídea (soplo diastólico en la porción inferior de la región paraesternal izquierda). El ECG revela crecimiento auricular derecho, desviación derecha del eje QRS y signos de hipertrofia ventricular derecha. En la Rx de tórax presentan cardiomegalia secundaria a dilatación auricular y ventricular derecha asociada con aumento de la vasculatura pulmonar. En el caso que el drenaje venoso pulmonar sea obstructivo, el cuadro clínico es de cianosis marcada y dificultad respiratoria, por lo que puede ser confundido con un síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido. Los hallazgos en el examen físico incluyen taquipnea, signos de congestión pulmonar, hepatomegalia y edema periférico. El ECG suele ser inespecífico. La Rx de tórax muestra una silueta cardíaca normal vinculada con congestión y edema pulmonar severo (patrón reticular difuso). En el DVAPT obstructivo se describe clásicamente la silueta cardíaca tipo mono de nieve, en la que el contorno izquierdo de la cabeza del mono de nieve corresponde a la vena vertical ingurgitada.

En ambos casos, el ECO confirma el diagnóstico, lo que permite localizar la conexión anormal y si existe obstrucción, además de visualizar las venas pulmonares individuales y descartar la presencia de defectos cardíacos asociados.

El tratamiento es quirúrgico. Cuando hay obstrucción al retorno venoso pulmonar la cirugía es de extrema urgencia, ya que no existe medida médica que pueda compensar a los neonatos. Estos pacientes empeoran con el uso de PGE_1, debido a un aumento del hiperflujo pulmonar como consecuencia del cortocircuito de izquierda a derecha a nivel ductal, pudiendo desarrollar edema pulmonar e, incluso, hemorragia pulmonar. Cuando no hay obstrucción al retorno venoso pulmonar y existe una CIA amplia, la cirugía puede planificarse en forma semielectiva.

Cardiopatías con fisiología de transposición

Transposición de grandes arterias (TGA). Es una de las dos CC cianóticas más frecuentes, y representa entre el 5% al 7% de todas las CC. Se caracteriza por presentar una discordancia ventrículo-arterial en la cual la arteria pulmonar emerge del ventrículo izquierdo y la arteria aorta del ventrículo derecho, en un corazón cuya anatomía interna es frecuentemente normal (Figura 49-7). Habitualmente, la aorta se ubica anterior y a la derecha de la arteria pulmonar, por lo cual se denomina D-TGA. Su incidencia es 20 a 30 por cada 100.000 nacidos vivos, con predominio en varones (relación 2:1). La D-TGA simple es aquella sin anomalías asociadas, mientras la D-TGA compleja se asocia con otras anomalías cardíacas, siendo la CIV la más frecuente (40% a 45%). También es frecuente el hallazgo de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (25%) con o sin CIV asociada. La anatomía de las arterias coronarias puede ser variada y en el 99% de los casos las arterias coronarias nacen de los dos senos de Valsalva que están adyacentes al *septum* aortopulmonar, frente a la arteria pulmonar. La distribución coronaria más frecuente (66%) es origen de la arteria coronaria izquierda desde el seno de Valsalva izquierdo, desde la cual emergen la arteria descendente anterior y la circunfleja. La variante coronaria más frecuente (16%) es el origen de la circunfleja desde la arteria coronaria derecha.

Como se mencionó, en esta CC la circulación pulmonar y la sistémica se encuentran en paralelo y no en serie como ocurre normalmente; de tal forma que la sangre desaturada se mantiene en la circulación sistémica y la oxigenada se mantiene en la circulación pulmonar. La clínica inicial de estos pacientes depende de la posibilidad de mezcla entre las dos circulaciones, permitiendo que sangre desaturada entre a la circulación pulmonar y sangre oxigenada entre a la circulación sistémica. Esta mezcla ocurre a través del foramen oval, del *ductus* arterioso, o de algún defecto septal ventricular. A mayor mezcla, mejor oxigenación sistémica. Clásicamente, se presentan con cianosis marcada en el período de RN inmediato, que no varía mayormente con la administración de oxígeno y en un niño sin dificultad respiratoria. El grado de hipoxemia es variable, observándose habitualmente saturaciones entre el 50% y el 85%. En el examen cardiovascular se encuentran pulsos normales, precordio activo, segundo ruido único, y frecuentemente un soplo sistólico eyectivo suave del foco pulmonar. Puede auscultarse un soplo holosistólico paraesternal bajo si existe CIV asociada. Signos de insuficiencia cardíaca, como disnea y hepatomegalia, pueden aparecer luego de algunas horas o días. El ECG revela signos

de hipertrofia ventricular derecha. La Rx de tórax puede ser normal, pero la imagen clásica es la de una silueta cardíaca ovoidea, con un pedículo angosto y vasculatura pulmonar normal o aumentada. El ECO permite observar que la arteria que emerge del ventrículo izquierdo se bifurca en dos ramas iguales, y que la que emerge del ventrículo derecho da origen a las arterias coronarias, hace un cayado y da ramas hacia la cabeza. Además, el ECO es importante para evaluar permeabilidad del *ductus* y del foramen oval, así como la presencia de defectos asociados.

El tratamiento de urgencia es asegurar una adecuada oxigenación sistémica. Se debe iniciar infusión de PGE_1 para mantener el *ductus* permeable, mientras se realiza una septostomía auricular (Rashkind), si es que el *foramen ovale* es pequeño, debido a que la mezcla a nivel ductal suele ser insuficiente para mantener saturaciones adecuadas en espera de corrección definitiva. Idealmente, la septostomía auricular se realiza con el paciente estable, con una oxigenación sistémica aceptable gracias a la permeabilidad del *ductus*, en la unidad de cuidados intensivos, vía vena umbilical y bajo visión ecocardiográfica. El procedimiento consiste en introducir un catéter-balón a través de la vena umbilical (también puede utilizarse la vena femoral) hasta la aurícula derecha, y pasarlo por el foramen oval hasta la aurícula izquierda; en esta posición se infla el balón y se tracciona firmemente para rasgar el *septum* interauricular. Este procedimiento debiera asegurar una mezcla adecuada por meses, pudiendo prescindirse del *ductus*, por lo que una vez realizado se suspenden las PG. El procedimiento de Rashkind no es estrictamente necesario realizarlo si existe una CIV amplia. Este procedimiento se realiza en laboratorio de cateterismo cuando existe patología asociada que requiere de estudio angiográfico y/o hemodinámico, lo que es infrecuente.

El tratamiento definitivo es la cirugía correctora, el "*switch* arterial", que consiste en seccionar las grandes arterias en su base y reanastomosarlas de tal forma que la arteria pulmonar emerja del ventrículo derecho y la aorta del ventrículo izquierdo; esta cirugía incluye la transferencia de las arterias coronarias y su reanastomosis a la "neo-aorta". El "*switch* arterial" debe realizarse idealmente dentro de las primeras dos semanas de vida, ya que después de este período el ventrículo izquierdo puede ser incapaz de mantener un débito sistémico adecuado, lo que se asocia con frecuencia a insuficiencia cardíaca en el postoperatorio.

CARDIOPATÍAS OBSTRUCTIVAS DE CORAZÓN IZQUIERDO

Constituyen la principal causa de insuficiencia cardíaca durante la primera semana de vida, y es el grupo con más alta mortalidad en el período neonatal. Independientemente del nivel de la obstrucción del corazón izquierdo, sea una coartación aórtica severa o una hipoplasia de corazón izquierdo, la resultante común es un franco deterioro de la perfusión periférica y acidosis metabólica secundaria. La coartación aórtica es la CC más frecuente de este grupo, seguida por el síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo, la interrupción de cayado aórtico y la estenosis aórtica crítica.

Fisiopatología. Ggeneralmente no tienen manifestación evidente por horas o días, mientras el *ductus* permanezca ampliamente permeable y mantenga la circulación sistémica a través del cortocircuito de derecha a izquierda. La obstrucción de corazón izquierdo lleva a un cortocircuito obligado de izquierda a derecha a nivel auricular (foramen oval) y, por lo tanto, a una sobrecarga de volumen de sangre oxigenada que dilata al corazón derecho. Esta mezcla de sangre venosa y arterial en el corazón derecho habitualmente ocurre con gran exceso de sangre arterial, dada la menor RVP y el consiguiente hiperflujo pulmonar, por lo que la sangre ductal que perfunde el territorio sistémico es mínimamente desaturada, no percibiéndose cianosis. Cuando el *ductus* se contrae para cerrarse, bruscamente se compromete en forma severa el débito sistémico, produciéndose hipoperfusión periférica, insuficiencia cardíaca y *shock* cardiogénico. Las altas presiones de la aurícula izquierda llevan a edema pulmonar, así como las altas presiones diastólicas de corazón derecho llevan a congestión sistémica y hepatomegalia. El severo deterioro de la circulación sistémica lleva al desarrollo de acidosis metabólica severa, y si no se interviene el RN fallece a las pocas horas de iniciada la descompensación.

Generalmente, el niño nace bien, siendo enviado con su madre a las pocas horas de vida. Ocasionalmente, puede detectarse un soplo sistólico eyectivo en el foco pulmonar, en un RN asintomático. Después de algunas horas a días de vida, el niño puede presentar taquipnea y bruscamente mostrar signos de mala perfusión periférica, con piel moteada, llene capilar lento y pulsos periféricos débiles, que puede hacer pensar en un cuadro séptico. Rápidamente, evoluciona a un *shock*, con hipotermia, cianosis periférica y desarrollo de acidosis metabólica.

En el examen físico predominan los signos de deterioro de perfusión sistémica y congestión pulmonar: taquipnea, retracción subcostal, dificultad respiratoria, crépitos y estertores finos, signos de edema pulmonar secundario a falla ventricular izquierda y aumento en la presión de llenado de la aurícula izquierda con congestión venosa pulmonar. Otros signos son: pulsos periféricos muy disminuidos o ausentes y signos de mala perfusión periférica con llene capilar prolongado, extremidades pálidas y frías, e hipotensión arterial. En coartación aórtica puede observarse gradiente de presión sistólica entre extremidad superior derecha y extremidades inferiores mayor a 20 mmHg. Este signo clínico es muy sugerente de coartación aórtica, sin embargo, su ausencia no la descarta, ya que frente a un grave compromiso de la función sistólica del ventrículo izquierdo, la gradiente de presión típica entre extremidades superiores e inferiores puede disminuir o estar ausente. El compromiso de la circulación sistémica determina desarrollo de acidosis metabólica, aumento de niveles de ácido láctico e hipoperfusión a distintos órganos. El corazón generalmente se encuentra hiperdinámico, taquicárdico, ocasionalmente con ritmo de galope. El segundo ruido puede ser único y se

puede auscultar un *"clic"* sistólico en el ápex secundario a la presencia de válvula aórtica bicúspide, asociación frecuente con coartación aórtica. Puede auscultarse soplo sistólico eyectivo en la base del corazón y en la región interescapular (coartación). Las presiones diastólicas elevadas del ventrículo derecho determinan congestión venosa sistémica con hepatomegalia significativa. Es frecuente observar oligoanuria secundaria a hipoperfusión renal una vez establecido el compromiso circulatorio sistémico.

El ECG muestra hipertrofia ventricular derecha, ya que solo en la vida posnatal el ventrículo izquierdo enfrenta la obstrucción y no alcanza a desarrollar hipertrofia. La Rx de tórax generalmente revela cardiomegalia, aumento de vasculatura pulmonar y edema pulmonar. El ECO permite precisar la CC que obstruye el flujo sistémico.

Tratamiento. Constituye una emergencia, y se dirige inicialmente a dos aspectos: en primer lugar, se debe iniciar infusión continua de PGE_1 con el fin de reabrir el *ductus* y mantenerlo ampliamente permeable, asegurando el flujo sistémico hasta que se realice tratamiento quirúrgico y, en segundo lugar, se debe apoyar la función cardiovascular con drogas vasoactivas. Una vez compensado el RN, es llevado a pabellón para tratamiento quirúrgico paliativo o correctivo de acuerdo a la CC.

Las CC obstructivas de corazón izquierdo más frecuentes en el RN son: coartación aórtica, estenosis aórtica crítica y síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo.

Coartación aórtica

Existe una estrechez marcada de la aorta descendente inmediatamente distal al origen de la arteria subclavia izquierda, y relacionada con el extremo aórtico del *ductus* arterioso (Figura 49-11). Se presenta en el 6% al 8% de los pacientes con CC, es 1,5 a 2 veces más frecuente en varones y se observa en el 35% de las niñas con síndrome de Turner. Se asocia con una válvula aórtica bicúspide hasta en el 30% al 40% de los pacientes. Puede relacionarse otros defectos intracardíacos como CIV, estenosis subvalvular aórtica, estenosis valvular aórtica y variadas formas de estenosis mitral. La ocurrencia de múltiples lesiones obstructivas izquierdas y coartación aórtica se conoce como síndrome de Shone. También puede vincularse con anomalías vasculares extracardíacas, incluyendo variaciones en la anatomía de la arteria braquiocefálica y a aneurismas del polígono de Willis (3% al 5%).

Cuando la coartación es leve puede no manifestarse en el período neonatal, y diagnosticarse posteriormente por hallazgo de soplo, hipertensión arterial, y/o pulsos femorales disminuidos. Se manifiesta en el período neonatal solo cuando es severa, con todas las características clínicas descritas para las CC obstructivas izquierdas: mala perfusión periférica, irritabilidad, taquipnea, dificultad respiratoria, taquicardia, diaforesis y hepatomegalia. Es propio de la coartación el hallazgo de pulsos femorales marcadamente más disminuidos que los braquiales, y de gradiente sistólica de presión arterial entre extremidades superiores e inferiores. En el examen cardíaco puede haber tercer ruido, soplo sistólico eyectivo de la base asociado con clic de eyección, y particularmente un soplo eyectivo largo en el dorso y axila izquierda. El ECG revela hipertrofia ventricular derecha en el neonato que evoluciona a hipertrofia ventricular izquierda en el niño mayor. La Rx de tórax puede mostrar cardiomegalia y congestión pulmonar en el RN. El ECO permite identificar y cuantificar la severidad de la estrechez aórtica, así como la presencia de lesiones asociadas.

El tratamiento de la coartación neonatal es quirúrgico, en los casos más severos es necesaria la infusión de PGE_1 para asegurar la permeabilidad del *ductus*, además de apoyo con drogas vasoactivas para compensar la insuficiencia cardíaca. La cirugía consiste en la resección del área estrecha y reanastomosis término-terminal extendida; de manera de ampliar también parte del arco transverso que muchas veces se encuentra hipoplásico. La incidencia de recoartación en RN varía entre el 5% y el 30%, siendo el tratamiento de elección para estos casos el cateterismo cardíaco y la dilatación por catéter-balón.

En el postoperatorio, especialmente en niños mayores, puede aparecer hipertensión arterial paradojal (síndrome poscoartectomía), en algunos casos asociada con arteritis mesentérica e isquemia intestinal; por este motivo la alimentación se inicia pasadas 48 h de la cirugía, con volúmenes pequeños e idealmente leche materna.

Estenosis aórtica crítica

La estenosis valvular aórtica tiene una incidencia estimada de 3,8 por cada 10.000 RNV y ocurre en el 3% al 6% de los pacientes con CC, afectando con mayor frecuencia a hombres (relación 4:1). La mayoría de las veces es asintomática y se diagnostica tardíamente por hallazgo de soplo. En el RN se presenta con todas las características fisiopatológicas y clínicas descritas para este grupo de CC (congestión pulmonar, hipoperfusión periférica y *shock* cardiogénico). Con frecuencia se asociarse con miocardiopatía dilatada, incluso con fibroelastosis subendocárdica, que le confiere un pésimo pronóstico. Las formas severas pueden ser causa de hidrops fetal. El ECG no es un indicador confiable para estimar severidad, incluso en el 20% de los pacientes es normal. Cuando está alterado revela signos de hipertrofia ventricular izquierda y/o isquemia subendocárdica, crecimiento auricular y ventricular izquierdo. Generalmente, la Rx de tórax puede observarse normal, sin embargo, puede observarse cardiomegalia y congestión pulmonar. El ECO muestra escasa movilidad de los velos aórticos (a veces sin apertura sistólica), dilatación de la aorta ascendente, hipertrofia ventricular izquierda y crecimiento auricular izquierdo, siendo importante diferenciar esta lesión del síndrome de hipoplasia ventricular izquierda. El tratamiento consiste en medidas generales para compensación hemodinámica, que en ocasiones incluye la infusión de PGE_1, y en abrir la válvula aórtica a través de valvuloplastía por catéter–balón o valvulotomía quirúrgica en el caso de fracaso de valvuloplastía aórtica, o cuando además existe insuficiencia aórtica significativa.

Síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo

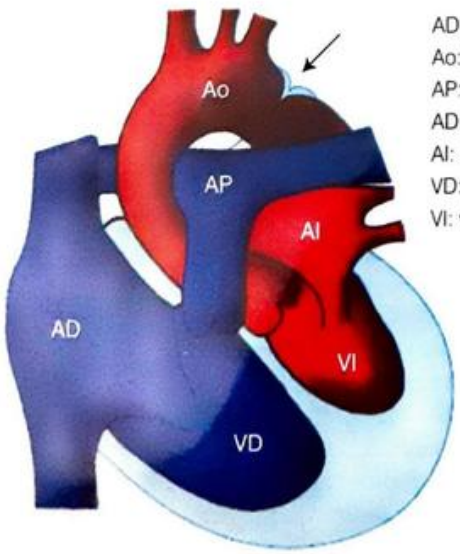
Se caracteriza por distintos grados de falta de desarrollo del ventrículo izquierdo, válvula mitral, válvula aórtica, aorta ascendente y cayado aórtico. Frecuentemente, se observa la asociación de hipoplasia del ventrículo izquierdo con atresia de las válvulas aórtica y/o mitral, hipoplasia del cayado aórtico y coartación aórtica (Figuras 49-11 y 49-12). Representa aproximadamente el 8% de todos los defectos cardíacos, siendo más frecuente en varones (67%). Se asocia en el 10% con otras malformaciones extracardíacas. Cerca del 95% de los pacientes muere durante el primer mes de vida si no se realiza tratamiento quirúrgico. El resultado es una obstrucción al corazón izquierdo con las consecuencias fisiopatológicas y clínicas ya mencionadas para este grupo de CC. Es habitual observar cianosis más evidente en los lechos ungueales que en las mucosas, como resultado del bajo débito sistémico. Un tercio de los pacientes se presentan en *shock* cardiogénico. El examen cardíaco revela un segundo ruido único, un "*clic*" de eyección pulmonar (secundario a hipertensión pulmonar y dilatación de la arteria pulmonar) y un suave soplo sistólico eyectivo. El ECG muestra signos de hipertrofia ventricular derecha, crecimiento auricular derecho, qR en las precordiales derechas en el 40% de los pacientes y alteraciones difusas del segmento ST secundarias a insuficiencia coronaria. En la Rx de tórax se observa moderada a severa cardiomegalia, silueta cardíaca globular y edema pulmonar. El ECO confirma el diagnóstico.

Hasta hace poco el síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo se consideró una forma fatal de CC. Hoy la cirugía paliativa en etapas y/o el trasplante cardíaco constituyen alternativas terapéuticas válidas. Estos pacientes necesitan infusión de PGE_1 para asegurar la permeabilidad del *ductus*, la cual también actúa como vasodilatador pulmonar. A medida que estos pacientes mejoran su saturación arterial, empiezan a desarrollar acidosis metabólica secundaria a hipodébito sistémico. Para mantener un balance adecuado entre la resistencia pulmonar y sistémica y, de este modo, un adecuado balance entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico, se recomienda mantener la PaO_2 entre 35 y 45 mmHg (PaO_2 menores de 22 mmHg producen vasoconstricción pulmonar y acidosis metabólica, PaO_2 mayores de 60 mmHg resultan en vasodilatación pulmonar y acidosis metabólica secundaria a hipodébito sistémico). Para lograr esta PaO_2 (o SaO_2 75% al 80%) puede ser necesario controlar la ventilación e, incluso, usar concentraciones de O_2 menores al 21%, alrededor del 18% (mezclando aire con nitrógeno). También debe evitarse la hiperventilación, manteniendo $PaCO_2$ entre 40 a 45 mmHg, puede requerir ventilarse a bajas frecuencias o emplear CO_2 del 1% al 2% mezclado con aire. Eventualmente, estos pacientes requieren también drogas vasoactivas.

Si la comunicación interauricular es muy pequeña requieren una septostomía auricular (Rashkind) en espera de la cirugía. Una vez compensado el RN, se le somete a un primer procedimiento quirúrgico conocido como cirugía de Norwood, cuyos objetivos son:

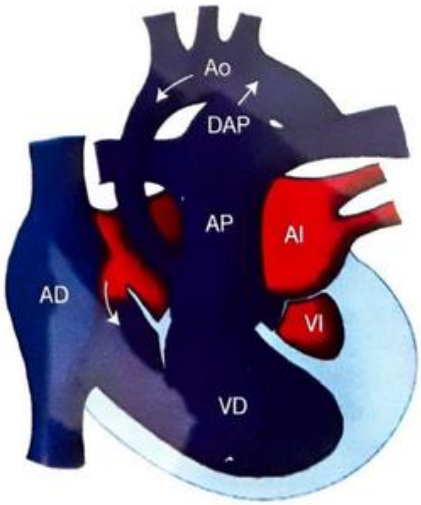
- Crear una amplia comunicación entre la arteria pulmonar y la aorta, con la consecuente irrestricta conexión entre el ventrículo único y la "neoaorta".
- Corregir la coartación aórtica yuxtaductal e hipoplasia del arco.
- Establecer una fuente controlada de flujo sanguíneo pulmonar a través de un *shunt* sistémico-pulmonar (Blalock-Taussig) o a través de una conexión directa entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar (modificación de Sano).
- Asegurar la presencia de una amplia comunicación interauricular, de modo de permitir que el retorno venoso pulmonar también sea libre de obstrucción hacia el ventrículo. Esta cirugía es seguida de un complejo período postoperatorio, y es aún de mortalidad elevada

Figura 49-11. Coartación aórtica.



AD: aurícula derecha
Ao: aorta
AP: arteria pulmonar
AD: aurícula derecha
AI: aurícula izquierda
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo

Figura 49-12. Hipoplasia ventricular izquierda.



AD: aurícula derecha
Ao: aorta
AP: arteria pulmonar
AD: aurícula derecha
AI: aurícula izquierda
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo

(10% al 40%). En etapas posteriores se sigue un enfoque similar a otros tipos de corazón univentricular, con una operación de Glenn bidireccional a los 4 a 6 meses de edad, y completar cirugía tipo Fontan alrededor de los 2 a 3 años.

Algunos grupos plantean realizar trasplante cardíaco en estos pacientes, pero existe poca disponibilidad de donantes y también es un procedimiento de alta morbimortalidad, por lo cual esta indicación ha quedado relegada en la mayoría de los centros a pacientes con disfunción ventricular derecha importante y/o insuficiencia tricuspídea severa.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS CARDIOPATÍAS EN EL RECIÉN NACIDO

Desde el año 1938, en que el Dr. Robert Gross realizó la primera cirugía exitosa para corregir una CC, grandes avances han ocurrido y hoy se puede ofrecer tratamiento a la mayoría de los niños con CC. Aunque en los primeros años el énfasis estuvo en el desarrollo de procedimientos paliativos, en las últimas décadas ha sido en la corrección de la CC. Es así como hoy el estándar es procurar la reparación completa de la CC lo más precozmente posible, incluso dentro del período neonatal si la malformación así lo amerita. Los procedimientos quirúrgicos paliativos siguen teniendo un papel importante, particularmente en el manejo en etapas de CC del tipo ventrículo único, y otras circunstancias en que existan condiciones anatómicas o patologías asociadas que contraindiquen una operación correctora. Sin embargo, es importante que cada grupo e institución proceda de acuerdo a su grado de experiencia, puesto que los buenos resultados que exhiben hoy algunos no son automáticamente reproducibles. En nuestro centro el concepto de la cirugía correctora precoz fue adoptado a fines de la década del ochenta, gracias a la formación de un grupo multidisciplinario, que incluyó cardiólogos, cirujanos, anestesiólogos, intensivistas, perfusionistas y enfermeras.

Aspectos técnicos

La cirugía cardíaca "cerrada" es aquella que no requiere uso de circulación extracorpórea (CEC). Los procedimientos "cerrados" más frecuentes en neonatos son la ligadura ductal, la reparación de coartación aórtica, los *shunts* de Blalock Taussig modificado, el *banding* de arteria pulmonar y el implante de marcapasos epicárdicos.

La cirugía cardíaca "abierta" implica la necesidad de utilizar CEC: mediante cánulas especialmente diseñadas que se introducen en la aurícula derecha o las venas cavas, la sangre no oxigenada es drenada por gravedad; a través de una bomba de rodillo es impulsada para pasar a través de un oxigenador donde es cargada de oxígeno y el anhídrido carbónico es removido, y de ahí es impulsada de vuelta a la circulación a través de una cánula instalada generalmente en la aorta ascendente. De esta forma, el corazón deja de sostener la circulación y la función pulmonar es reemplazada por el oxigenador. El corazón luego es detenido mediante el pinzamiento o clampeo de la aorta ascendente, con lo que se detiene el flujo de sangre al territorio coronario, y la inyección de una solución helada rica en potasio que depolariza la membrana de los miocitos, con lo cual se obtiene la asistolia. Estas soluciones se conocen como cardioplejía: junto con detener el corazón ayudan a su protección y así permiten que vuelva a latir adecuadamente una vez concluida la reparación ("protección miocárdica"). Con el corazón detenido y la circulación sostenida artificialmente es posible reparar diversas y complejas CC.

En algunas circunstancias es necesario detener completamente la circulación, para lo cual se utiliza hipotermia profunda (15 a 20 °C) y así proteger temporalmente los órganos, principalmente el sistema nervioso central. Esta técnica se conoce como paro circulatorio con hipotermia profunda (PCHP) y es particularmente útil en reconstrucciones del arco aórtico o ante variantes anatómicas que imposibilitan o dificultan la corrección con CEC convencional. Recientemente, se han diseñado modalidades de perfusión cerebral regional para disminuir el tiempo de isquemia cerebral en reparaciones complejas.

Indicaciones y resultados

Las CC que con mayor frecuencia requieren tratamiento quirúrgico en el período neonatal, excluyendo los prematuros, corresponde a todas las cardiopatías congénitas que son *ductus* dependientes, a saber, coartación aórtica severa, hipoplasia de ventrículo izquierdo (y otras formas de ventrículo único), TGA, TOF con atresia pulmonar o estenosis pulmonar crítica, atresia pulmonar con *septum* intacto e interrupción del arco aórtico, u otras cardiopatías complejas en las que la persistencia del *ductus* arterioso sea necesaria para mantener el débito sistémico o pulmonar. El drenaje venoso pulmonar anómalo total obstructivo y el tronco arterioso, junto con el *banding* de arteria pulmonar para regular el flujo pulmonar en algunas formas de ventrículo único, corresponden a las cardiopatías congénitas que no son *ductus* dependiente y deben ser operadas en período de recién nacido. También se realizan implantes de marcapasos en presencia de bloqueo AV congénito.

En los prematuros, la ligadura del DAP es el procedimiento más frecuente. Actualmente, no existe un peso mínimo del paciente que contraindique *per se* la cirugía. Nuestra preferencia es realizar la intervención en la unidad de RN para minimizar las dificultades en el traslado y manejo de la vía aérea. El abordaje es a través de una toracotomía izquierda. Si bien el riesgo de la cirugía es actualmente bajo, esta debe ser realizada por personas expertas en el manejo de estructuras vasculares muy delicadas.

En los casos de corazón univentricular, la operación de Fontan no puede realizarse en el período neonatal debido al comportamiento de la RVP, quedando este procedimiento diferido hasta después del primer año de vida. Por lo tanto se realizan procedimientos paliativos como el *shunt* sistémico-pulmonar o el *banding* de arteria pulmonar. Actualmente se prefiere realizar estas operaciones a través de esternotomía

media, en lugar de toracotomía, por un mejor y más controlado acceso y en la futura reoperación se reabre a través de la misma cicatriz. La mayoría de los *shunts* se construyen con un tubo de politetrafluoretileno (PTFE) de 3,5 mm de diámetro, pero esto varía de acuerdo al tamaño del paciente principalmente. Los pacientes quedan empíricamente con aspirina para prevenir trombosis del *shunt*. En la instalación de un *banding* de arteria pulmonar es importante obtener una presión de arteria pulmonar distal lo suficientemente baja para "proteger" la vasculatura pulmonar, por lo que se puede requerir la revisión del banding en el postoperatorio. La mortalidad de estos procedimientos es baja, pero requieren un manejo postoperatorio especializado, al igual que para la cirugía con CEC.

La operación de Norwood para el tratamiento de la hipoplasia de corazón izquierdo requiere el uso de CEC, pese a ser en esencia un procedimiento paliativo. Es una de las operaciones más complejas, sobre todo por la necesidad de emplear PCHP (con perfusión cerebral regional de acuerdo a nuestra preferencia) y por la complejidad del postoperatorio por presencia de una fisiología que sigue siendo anormal, pese a una delicada y prolongada operación. La mortalidad en la mayoría de las series más experimentadas oscila entre el 10% y el 30%. Esta técnica cardioquirúrgica fue introducida en nuestra Unidad a partir del año 2000, con resultados comparables a series internacionales, con mortalidad perioperatoria del 21,3%. En estos pacientes la fisiología hemodinámica pre y posquirúrgica es muy similar (un ventrículo que bombea a 2 circulaciones conectadas en paralelo), con flujo pulmonar dependiente de un *shunt* sistémico-pulmonar. Su manejo intra y postoperatorio constituye un desafío, especialmente para lograr un adecuado equilibrio entre flujo sistémico y pulmonar. Se ha introducido últimamente una modificación a la técnica quirúrgica inicial, popularizada por el Dr. Sano y cols., la cual parece contribuir a facilitar el manejo en la unidad de cuidados intensivos, debido a que el balance entre circulación pulmonar y sistémica deja de ser un factor crítico, y consecuentemente la mortalidad operatoria también mejora. Esta modificación consiste en reemplazar el *shunt* de Blalock-Taussig por un conducto que conecta el ventrículo derecho con la arteria pulmonar, por lo cual el flujo pulmonar es solo sistólico y no sistodiastólico. De esta manera, se evita el robo diastólico que compromete la circulación coronaria, lográndose mayor estabilidad hemodinámica de los pacientes. A partir del año 2003 esta técnica quirúrgica, denominada "Norwood-Sano" ha sido introducida en nuestra Unidad con resultados promisorios (mortalidad operatoria del 15%, período 2005, al 10%).

El drenaje venoso pulmonar anómalo total obstructivo constituye una de las pocas emergencias en cirugía cardíaca pediátrica, puesto que ninguna de las medidas avanzadas de manejo médico (como septostomía de Rashkind y uso de PG) logra compensar al paciente. Con ayuda generalmente de PCHP, se construye una amplia anastomosis entre la aurícula izquierda y la confluencia (o colector) de venas pulmonares. Es, en general, una cirugía que no deja secuelas, si bien un porcentaje menor de pacientes puede desarrollar estenosis de venas pulmonares a futuro.

La TGA debe corregirse durante el período neonatal, sobre todo cuando no existe CIV asociada, puesto que en la medida que el niño crece el ventrículo izquierdo va perdiendo la capacidad de adaptarse a sostener la circulación sistémica. La operación consiste en realizar un *switch* arterial con transferencia de las coronarias a la "neoaorta". El principal factor de mortalidad asociado es la anatomía coronaria, principalmente cuando hay coronarias intramurales o retropulmonares que irrigan un área extensa de miocardio. La mayoría de los pacientes no tiene secuelas, pudiendo algunos desarrollar estenosis supravalvular pulmonar, insuficiencia de la válvula "neoaórtica" u oclusión tardía de ramas coronarias. La mortalidad operatoria de los centros con mayor experiencia en esta cirugía está hoy por debajo del 2% al 3%. La mayoría de los centros con cirugía neonatal de buen nivel refieren una mortalidad del 5% al 10%.

La CIV infrecuentemente requiere tratamiento quirúrgico en la etapa neonatal. La mortalidad de esta operación en RN es discretamente más alta que en lactantes o niños mayores, que bordea el 1%. En los RN, el cierre de CIV con frecuencia está asociado con la reparación de interrupción de arco aórtico, tronco arterioso, TGA o TOF. Como morbilidad específica del cierre de CIV debe tenerse presente el bloqueo AV completo, el cual se produce en alrededor del 2% de los casos y se trata mediante el implante de marcapaso epicárdico.

El RN con TOF sintomático puede ser sometido a corrección completa mediante el cierre de CIV y reparación del tracto de salida del ventrículo derecho, al igual como se hace en el lactante, si la anatomía es adecuada. La mortalidad ha bajado a menos del 5%. Muchos de estos pacientes pueden requerir a futuro reintervenciones sobre el tracto de salida del ventrículo derecho y ramas pulmonares, generalmente mediante cateterismo intervencional.

La reparación del tronco arterioso implica el cierre de la CIV y colocación generalmente de un conducto entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. En el caso de la interrupción de arco aórtico se reconstruye el cayado aórtico y se cierra la CIV. Estas dos patologías a veces pueden estar asociadas. Ambas son cirugías complejas, pero en la actualidad se espera un riesgo de mortalidad para ambas de alrededor del 10%.

ALGUNOS ASPECTOS DEL POSTOPERATORIO

Es frecuente que los RN desarrollen edema corporal en el postoperatorio, pese al uso de ultrafiltración previo a la salida de CEC, menores volúmenes de cebado y un mejor control de la presión oncótica de la sangre. Por ello, con cierta frecuencia el esternón se cierra en forma diferida para evitar la compresión del corazón y facilitar el postoperatorio. Esta maniobra no se ha asociado con mayor incidencia de infección de herida operatoria en nuestra experiencia ni la de otros grupos. Las drogas de mayor uso son la dopamina, adrenalina y milrinona; frecuentemente, se agregan vasodilatadores (como los

inhibidores de la enzima convertidora), diuréticos y selectivamente digital. La arritmia más frecuente es la taquicardia de la unión, la cual puede causar compromiso hemodinámico severo, pero es siempre autolimitada. Se trata con hipotermia para controlar la frecuencia ventricular, marcapasos auricular y drogas como amiodarona o procainamida. Aquellos pacientes que desarrollan disfunción ventricular severa, sin lesiones residuales corregibles y en que se estima que la situación cialmente reversible, pueden conectarse a asistencia circulatoria en ECMO. La experiencia en muchos centros demuestra que alrededor del 40% de estos pacientes logra sobrevivir e irse de alta, lo cual es un dato importante, puesto que se asume que prácticamente la totalidad de esos niños hubiera fallecido. En la Pontificia Universidad Católica de Chile este sistema nos ha permitido rescatar al 50% de los pacientes que lo ha requerido.

BIBLIOGRAFÍA

Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ. Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents. 6ta ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2001.

Becker P, Frangini P, Urcelay G *et al.* Cirugía paliativa mediante operación de Norwood en distintas formas de corazón univentricular: Resultados quirúrgicos inmediatos. Rev Med Chile 2004; 132:556-63.

Becker P, Delgado M, Frangini P *et al.* Resultados inmediatos y alejados del Switch arterial en pacientes con dextrotransposición de grandes arterias: Experiencia de 20 años. Rev Chil Cardiol 2013; 32: 204-13.

Clavería C, Cerda J, Becker P *et al.* Mortalidad operatoria y estratificación de riesgo en pacientes pediátricos operados de cardiopatía congénita: experiencia de 10 años. Rev Chil Cardiol 2014; 33:11-19.

Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd *et al*; American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123(22):2607-52.

Garay F, Heusser F. Cardiopatías congénitas acianóticas. En: Paris E, Sánchez I, Belarmino D y Copto A. Meneghello. Pediatría. 6ta ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2013.

Heusser F, Frangini P, Becker P. Cardiopatías congénitas en el recién nacido. En: Tapia JL, González A. Neonatología. 3ra ed. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

Keane JF, Lock JE, Fyler DC. Nadas' Pediatric Cardiology. 2da ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.

Teweddel JS, Spray T. Newborn heart surgery: Reasonable expectations and outcomes. Pediatr Clin North Am 2004; 51:1611-23.

Urcelay G, Arancibia F, Retamal J *et al.* Síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo: experiencia de 10 años de un programa de etapificación quirúrgica. Rev Chil Pediatr 2016; 87(2):121-28.

Urcelay G, Clavería C. Cardiopatías congénitas cianóticas. En: Paris E, Sánchez I, Belarmino D y Copto A. Meneghello. Pediatría. 6ta ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2013.

Urcelay G, Frangini P, Parra R, Schiele C. Evaluación del sistema cardiovascular en el niño. En: Paris E, Sánchez I, Belarmino D y Copto A. Meneghello. Pediatría. 6ta ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2013.

EMERGENCIAS CARDIOVASCULARES EN EL RECIÉN NACIDO

50

P. Valderrama E. • G. Urcelay M. • M. Luco I. • F. Garay G.

CIANOSIS

La presencia de cianosis en el recién nacido (RN) es un hecho de gran importancia clínica, el que puede indicar, entre otros diagnósticos, la presencia de una cardiopatía congénita. En estos casos, la oxigenación dependerá de la persistencia de canales fetales como foramen oval y *ductus* arterioso, ya sea para mantener una mezcla de sangre adecuada o para asegurar un flujo pulmonar suficiente. Es por esto que cualquier RN con cianosis debe ser evaluado de forma urgente para aclarar si la cianosis es de causa cardíaca o extracardíaca, precisar la anatomía y fisiopatología cardiovascular, estabilizar al paciente y, si fuese necesario, prepararlo para el traslado a un centro cardiológico de alta complejidad. En estos casos, el uso de prostaglandinas, para mantener permeable el *ductus* arterioso, es clave en la sobrevida de enfermos con cardiopatías cianóticas *ductus* dependientes.

Desde un punto de vista clínico, es importante y necesario distinguir entre la presencia de cianosis central, observada principalmente en mucosas y lecho ungueal, de la cianosis periférica, propia de situaciones en las que existe una mayor extracción de oxígeno (O_2) a nivel periférico, generalmente relacionadas con vasoconstricción y/o alteraciones del transporte sistémico de O_2 (sepsis, hipotermia y *shock*). Otro dato importante a considerar es la concentración de hemoglobina (Hb), debido a que la cianosis central se hace evidente con niveles de Hb desoxigenada por sobre 5 g/dL de sangre. Es por esto que la concentración de Hb es clave en la percepción de la cianosis: puede ser evidente con saturaciones de O_2 ($SatO_2$) tan bajas como el 65% en situaciones de anemia importante (Hb de 7 a 8 g/dL) o con $SatO_2$ del 88% al 90% en condiciones de Hb elevada (> 24 g/dL).

Mecanismos de desaturación en presencia de FiO_2 21% a nivel del mar

Desde un punto de vista fisiopatológico, siempre debe distinguirse la cianosis de origen cardíaco, de aquellas de origen respiratorio (*shunt* intrapulmonar) o de tipo neurológico o hematológico, aunque estas últimas son menos frecuentes.

De causa respiratoria. En general se presentan con dificultad respiratoria importante, asociándose a la hipoxemia, retención de CO_2. Tienen en común la existencia de PaO_2 anormalmente baja a nivel de las venas pulmonares, pero que mejora con la adición de O_2 al 100% durante a lo menos 10 minutos (test de hiperoxia). En el test de hiperoxia en estos casos, usualmente la pO_2 arterial aumenta a niveles mayores que 100 mmHg. Los mecanismos de desaturación por esta causa son:

- Hipoventilación alveolar.
- Desacoplamiento ventilación/perfusión.
- Alteración de la difusión alvéolo-capilar.
- Transporte inadecuado de oxígeno por la Hb.

Las principales causas de cianosis no cardíaca en el RN son:

- Asfixia perinatal.
- Hipertensión pulmonar persistente.
- Síndromes de dificultad respiratoria severas (SDR): membrana hialina, bronconeumonía y síndrome aspirativo de meconio.
- Policitemia.
- Enfermedad del sistema nervioso central (apneas e HIC).
- Estados de hipoperfusión tisular: *shock*, septicemia e hipotermia.

De causa cardíaca. Tienen en común la existencia de PaO_2 normal a nivel de las venas pulmonares, pero baja a nivel de la aorta, sin modificación, en forma significativa, al administrar O_2 al 100%. En el test de hiperoxia, usualmente la pO_2 arterial no aumenta sobre 100 mmHg y/o el aumento no es más que de 10 a 30 mmHg. Una posible manera de entenderlas es agrupar las cardiopatías cianóticas de acuerdo a los distintos mecanismos fisiopatológicos que llevan a hipoxemia, como se describe con mayor detalle en el Capítulo 49: *Cardiopatías congénitas en el recién nacido*. En líneas generales, las cardiopatías congénitas cianóticas del RN son aquellas con *shunt* de derecha a izquierda, aquellas con mezcla total y las con fisiología de transposición (las llamadas "5T" por sus siglas en inglés):

a) Defecto intracardíaco asociado con obstrucción del flujo pulmonar (*shunt* de derecha a izquierda).
   - Tetralogía de Fallot.
   - Atresia pulmonar con *septum* intacto.
b) Mezcla obligada del retorno venoso sistémico y pulmonar.
   - Drenaje venoso anómalo pulmonar total.
   - Tronco arterioso.
   - Anomalías de la tricúspide: atresia tricuspídea, anomalía de Ebstein.
   - Ventrículo único.
c) Fisiología de transposición.
   - Transposición de grandes arterias.

Esta clasificación no es estricta, ya que existen cardiopatías cianóticas con más de un mecanismo de producción, pero se pretende clasificarlas de acuerdo al mecanismo predominante.

Determinación de causa cardíaca. La mayoría de las veces no existen antecedentes perinatales de importancia, con un embarazo y parto sin problemas, pero con aparición de cianosis generalizada, la mayoría de las veces progresiva, que puede ser intensa en reposo o gatillada con el llanto o con maniobras de agitación, sin evidencias de dificultad respiratoria (salvo en el RN con drenaje venoso anómalo pulmonar total de tipo obstructivo) y puede aparecer desde las primeras horas de vida hasta más tardíamente.

Examen físico

En presencia de cianosis de causa cardíaca se puede observar:

- **Apariencia:** muchas veces los RN presentan buen estado general.
- **Tórax:** tranquilo o hiperactivo.
- **Frecuencia respiratoria y cardíaca:** habitualmente en rangos normales.
- **Presión arterial:** normal.
- **Cianosis central sin dificultad respiratoria.** En ocasiones, pueden presentar una respiración más profunda y menos frecuentemente taquipnea o dificultad respiratoria importante en drenaje venoso anómalo pulmonar total obstructivo.
- **Pulsos periféricos:** normales.
- **Hígado:** de tamaño normal o hepatomegalia en casos de gran insuficiencia cardíaca derecha.
- **Corazón:** actividad precordial normal o aumentada; ubicación del choque de la punta cardíaca, presencia de tonos cardíacos normales o disminuidos, presencia de galope ocasional.

Soplos. Se puede encontrar soplo ductal, que puede ser sistólico o continuo; soplo holosistólico (por ejemplo: insuficiencia tricuspídea o CIV); o soplo sistólico eyectivo rudo en cardiopatías con estenosis pulmonar (por ejemplo: tetralogía de Fallot). La ausencia de soplo cardíaco no descarta el origen cardíaco (por ejemplo: en transposición de los grandes vasos habitualmente no hay soplos) y, en cambio, su presencia habitualmente la reafirma.

Segundo ruido. Muchas veces único, en caso de una sola válvula semilunar funcionante (atresia pulmonar o estenosis pulmonar crítica; atresia aórtica). En la transposición de los grandes vasos la posición anterior de la válvula aórtica hace que el segundo ruido se escuche intenso y único.

Estudio de imágenes y laboratorio

Los exámenes más indicados son:

Radiografía de tórax (AP y lateral). Es de gran ayuda, permite determinar la ubicación, tamaño y morfología de la silueta cardíaca, calidad de la circulación pulmonar y descartar o poner en evidencia condiciones patológicas pulmonares. A saber:

- **Silueta cardiovascular.** Su tamaño puede ser normal o aumentado (en caso de insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares). También puede ser de forma anormal y característica, como por ejemplo, en zapato sueco en la tetralogía de Fallot, en forma de huevo en la transposición de grandes arterias, en forma de hombre de nieve en el drenaje venoso anómalo pulmonar total supracardíaco a vena vertical y en forma de caja en la anomalía de Ebstein. El cayado aórtico ubicado a la derecha en un paciente cianótico ocurre con frecuencia en patologías como tetralogía de Fallot, tronco arterioso y atresia tricuspídea.
- **Circulación pulmonar.** Es de gran importancia para dividir las cardiopatías congénitas cianóticas, aquellas con flujo pulmonar disminuido como en presencia de tetralogía de Fallot y estenosis o atresia pulmonar o tricuspídea; o bien con flujo pulmonar aumentado como, por ejemplo, en transposición de grandes arterias, tronco arterioso, ventrículo único sin estenosis pulmonar; o en drenaje venoso anómalo pulmonar total obstructivo y síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo en los que existe congestión venosa por obstrucción al retorno venoso pulmonar.
- **Permite evaluar la presencia o ausencia del timo** (su ausencia relacionado con cardiopatías conotruncales hace sospechar el síndrome de microdeleción del cromosoma 22q11).

Electrocardiograma. El ECG normal en un RN refleja la dominancia del ventrículo derecho propia de la circulación fetal. En un RN cianótico es de ayuda encontrar un eje de QRS superior e izquierdo, con predominio de voltaje izquierdo: ECG propio de atresia tricuspídea e hipoplasia del VD. Cuando el eje de QRS es superior e izquierdo y hay desviación antihoraria del vector frontal junto con hipertrofia ventricular derecha, lo más probable es que se trate de defecto tipo canal A-V (habitualmente en síndrome de Down).

Ecocardiograma-Doppler. Examen fundamental. Permite el diagnóstico estructural y funcional muchas veces definitivo, especialmente con uso de Doppler color. Actualmente, en la mayoría de los casos es posible llevar a cirugía a un RN cianótico solo con el diagnóstico anatómico ecocardiográfico. Sin embargo, ocasionalmente es necesario complementarlo con otros métodos diagnósticos como un cateterismo cardíaco. La

angio TAC o la resonancia magnética cardíaca (RMC). Estos últimos procedimientos son especialmente útiles en patología de las venas pulmonares (por ejemplo: drenaje venoso anómalo de tipo mixto o sospecha de hipoplasia de una o más venas pulmonares), o anomalías de las arterias pulmonares (por ejemplo: tetralogía de Fallot con atresia pulmonar por la posibilidad de arterias pulmonares discontinuas y colaterales aortopulmonares).

Cateterismo cardíaco. Su indicación como método diagnóstico ha disminuido con el desarrollo de la ecocardiografía. En algunos casos, permite complementar el estudio no invasivo previo a la cirugía (por ejemplo: precisar anatomía de ramas pulmonares en atresia pulmonar, anatomía de arterias coronarias en atresia pulmonar con *septum* interventricular intacto e hipoplasia del corazón derecho). Sin embargo, en otros casos se utiliza como método intervencional (por ejemplo: septostomía de Rashkind en D - TGA y en atresia tricuspídea).

Conducta general frente a paciente cianótico con probable cardiopatía congénita

Las conductas recomendadas son:

- Intentar precisión diagnóstica con elementos clínicos y de laboratorio señalados.
- Ambiente término neutro en incubadora o cuna radiante (disminuye los requerimientos de O_2).
- Ajustar hematocrito del 45% al 50% para proveer máximo transporte de O_2.
- Líquidos de mantención por vía intravenosa (evitar la deshidratación).
- Administración de O_2 para mantener saturación > 75%.
- Evitar las alteraciones metabólicas (acidosis, hipoglicemia, hipocalcemia).
- Ventilación mecánica en caso de insuficiencia respiratoria o apneas repetidas.
- Si existe alta sospecha de cardiopatía, iniciar infusión de **prostaglandina E1**, aún cuando el diagnóstico no se haya precisado.
- Monitorización cardiorrespiratoria adecuada (FC, FR, ECG, presión arterial y SaO_2).

Estas medidas deben ir acompañadas de evaluación urgente por cardiólogo pediatra. El diagnóstico y cuidado definitivo del RN cianótico debe efectuarse en centros de alta complejidad que cuenten con cirugía cardíaca pediátrica. En la mayoría de los casos será necesario el transporte a centros de cuidado terciario, teniendo en cuenta todas las medidas anteriores, y especial precaución en mantener vía aérea segura (sobre todo si el paciente está recibiendo prostaglandinas) y una vía venosa adecuada.

LESIONES OBSTRUCTIVAS DEL LADO IZQUIERDO DEL CORAZÓN

Patologías como coartación aórtica crítica, interrupción de arco aórtico, estenosis aórtica crítica y síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo, típicamente se presentan durante el período de RN. Estas lesiones, por lo general, se manifiestan de manera brusca y progresiva como *shock* de tipo cardiogénico. Los pacientes están gravemente enfermos y hay rápida progresión de los síntomas. Muchas veces se plantea *shock* de tipo séptico como diagnóstico inicial por la similitud con su forma de presentación. Esto puede retrasar la instauración de medidas terapéuticas adecuadas, determinando mayor riesgo de curso fatal de la enfermedad. Por este motivo, es importante plantear la alta sospecha de cardiopatía obstructiva izquierda en RN gravemente enfermos, especialmente cuando lo que predomina es un síndrome de hipoperfusión.

En estas patologías la situación fisiopatológica que se pone de manifiesto es la de un severo compromiso del gasto cardíaco del ventrículo izquierdo. Durante el embarazo y el poco tiempo que se mantiene permeable el *ductus* arterioso después del nacimiento, la perfusión sistémica se mantiene vía *shunt* de derecha a izquierda (arteria pulmonar – *ductus* – aorta descendente) de esta manera el ventrículo derecho suple la falta de ventrículo izquierdo actuando como bomba sistémica. Al cerrarse el *ductus* aparecen los síntomas y signos de *shock* cardiogénico, ya que el ventrículo izquierdo es incapaz de mantener el débito sistémico. Esta situación es especialmente dramática en la hipoplasia del corazón izquierdo, ya que el ventrículo izquierdo es casi inexistente. Las cardiopatías obstructivas de corazón izquierdo son tratadas en el Capítulo 49: *Cardiopatías congénitas en el recién nacido*.

Conducta general en paciente con sospecha de cardiopatía obstructiva del lado izquierdo del corazón

El manejo inicial debe considerar el ABC básico de la reanimación cardiopulmonar avanzada. Establecer vía aérea permeable con intubación endotraqueal y asegurar adecuada ventilación. Obtener acceso venoso rápido: venoso periférico, cateterización umbilical e incluso intraóseo. Restablecer estabilidad circulatoria por medio de la infusión continua de PGE_1 para revertir y/o prevenir el cierre del *ductus* arterioso. La infusión de PGE_1 debe ser iniciada en forma inmediata frente a la sospecha diagnóstica, incluso antes de la confirmación ecocardiográfica.

Una vez iniciada la infusión de PGE_1 y estando el *ductus* permeable, es crucial establecer un balance entre circulación sistémica y pulmonar, el que estará determinado por la diferencia de resistencias entre ambos lechos vasculares. Este es un factor crítico en el manejo preoperatorio de los pacientes. Se debe favorecer la circulación sistémica y no la pulmonar, intentando que el ventrículo derecho bombee más sangre hacia el territorio sistémico (incluyendo arterias coronarias) y menos al territorio pulmonar, para de esta manera prevenir el desarrollo de hipoperfusión sistémica.

Se explican a continuación diversos factores que pueden modificar la resistencia vascular pulmonar (RVP):

- **Oxígeno.** Siendo el O_2 un potente vasodilatador pulmonar, la ventilación con FiO_2 elevada hace disminuir la RVP, aumentando el flujo pulmonar con disminución

concomitante del flujo a la circulación sistémica, de esta manera, se logra un paciente con altas saturaciones de oxígeno (> 90%), pero con deterioro hemodinámico. Al tener en consideración esta situación fisiopatológica, es necesario ventilar a estos pacientes con FiO_2 ambiental para lograr saturación entre el 75% y el 80%, lo que refleja un equilibrio entre flujo pulmonar (Qp) y flujo sistémico (Qs): Qp/Qs de 1 – 1,5/1. Si no se logra disminuir la SaO_2 en aire ambiental, se suele emplear nitrógeno para disminuir la FiO_2 al 17% y 19%.

- **Ventilación.** Para impedir la caída de la RVP, debe evitarse la hiperventilación con disminución de la PCO_2 arterial, manteniéndola entre 40 y 50 mmHg. Esto se puede lograr sedando o relajando al paciente, disminuyendo la frecuencia respiratoria del ventilador o la presión inspiratoria máxima. En algunos centros se emplea como alternativa la administración en el circuito de CO_2 entre el 1% y el 4%, lo que tendría la ventaja de disminuir riesgo de atelectasia pulmonar por hipoventilación. La otra medida para disminuir el flujo pulmonar es mantener un PEEP 4 a 5 cm.
- **Acidosis.** La acidosis o alcalosis metabólica también afectan la RVP, por lo que deben ser corregidas en forma cuidadosa para lograr pH bajos tolerables a nivel fisiológico (pH 7,3 a 7,35).
- **Hematocrito.** Es otro factor que determina la RVP y, por lo tanto, el flujo sanguíneo pulmonar. Según la ecuación de Poiseuille, la resistencia vascular es directamente proporcional a la viscosidad de la sangre, es decir, con hematocritos altos (Hcto 45% a 50%) la RVP será mayor y mejor el flujo sanguíneo sistémico.
- **Resistencias vascular sistémica.** Como el Qp/Qs está determinado por la diferencia de resistencias entre ambos lechos vasculares, el inicio de vasodilatadores sistémicos también disminuirá el flujo sanguíneo pulmonar.
- **Drogas vasoactivas.** Es importante también apoyar la función sistólica del ventrículo derecho mediante la infusión de drogas inotrópicas, especialmente dopamina.

Una vez lograda la estabilización hemodinámica, ventilatoria y del estado ácido-base, debe planificarse el momento oportuno para la resolución de la cardiopatía, la que puede ser quirúrgica (por ej.: coartación aórtica, interrupción de arco aórtico, síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo, algunos casos de estenosis aórtica crítica), o por cateterismo cardíaco intervencional (por ejemplo: en casos seleccionados de estenosis aórtica crítica favorable y sin hipoplasia del ventrículo izquierdo).

Administración de prostaglandina E_1 para mantención del *ductus* arterioso

Se utiliza en cardiopatías *ductus* dependientes:

- **Lesiones obstructivas del corazón derecho:** atresia pulmonar con *septum* interventricular intacto, estenosis pulmonar crítica, tetralogía de Fallot con atresia pulmonar sin colaterales, atresia tricuspídea con atresia pulmonar y cardiopatías complejas con atresia pulmonar, sin otra fuente de flujo pulmonar más que el *ductus*.
- **Lesiones obstructivas del corazón izquierdo:** síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo, estenosis aórtica crítica, coartación aórtica severa e interrupción del arco aórtico.
- **Cardiopatías con fisiología de transposición:** D-transposición de los grandes vasos.

Partir con infusión de 0,01 µg/kg/min, pudiendo duplicarse la dosis cada 20 a 30 min de ser necesario. Luego, mantener la mínima dosis que asegure la permeabilidad del *ductus*. En niños con hipoxemia y acidosis metabólica importante, probablemente secundarios a cierre ductal, se puede intentar la apertura del *ductus* con dosis altas de PGE_1: partir con 0,05 µg/kg/min, aumentando hasta 0,1 µg/kg/min; ocasionalmente, puede ser necesario usar dosis mayores de hasta 0,3 µg/kg/min por tiempos cortos. Es muy probable que con dosis altas se requiera de intubación traqueal y apoyo ventilatorio por la aparición de apneas secundarias. Generalmente, cuando existe respuesta benéfica se presenta en pocos minutos, mejorando significativamente la SaO_2 y la perfusión sistémica. En dosis bajas (< 0,03 µg/kg/min), los factores adversos son mínimos. A medida que mejoran la SaO_2 y PaO_2 se puede titular la dosis, ajustando la velocidad de infusión (ver detalles de dosis, dilución y efectos adversos en el Capítulo 81: *Guía farmacológica neonatal*).

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Síndrome clínico que refleja la incapacidad del corazón de responder a los requerimientos metabólicos del organismo. Puede presentarse como consecuencia de trabajo excesivo impuesto al músculo cardíaco, ya sea por defectos estructurales (factores mecánicos), por alteraciones intrínsecas en la fibra miocárdica (miocarditis, miocardiopatía), o combinación de ambos factores. Se manifiesta clínicamente por aparición de congestión venosa pulmonar y/o sistémica y por la existencia de mecanismos adaptativos.

Los factores que determinan el gasto cardíaco (GC) son:

- Precarga o volumen de llenado diastólico.
- Poscarga.
- Estado inotrópico.
- Frecuencia cardíaca.

El corazón del RN posee algunas limitaciones que lo hacen más vulnerable al desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC), en comparación con el niño mayor:

- Funciona con presiones diastólicas elevadas debido a una mayor rigidez miocárdica (función diastólica anormal). Esto se debe a un mayor porcentaje de elementos no contráctiles por unidad de músculo cardíaco en comparación con el corazón maduro.
- Limitada respuesta a sobrecarga de presión, o aumento de la poscarga (ejemplo: coartación aórtica).

- El estado contráctil del miocardio del RN parece estar intacto, gracias a la presencia de catecolaminas circulantes, especialmente adrenalina, como mecanismo adaptativo. La capacidad de incrementar el inotropismo está limitada, debido a menor masa contráctil, con predominio de elementos no contráctiles.
- La frecuencia cardíaca parece ser el mecanismo predominante para aumentar el GC. En estados en que esta es inapropiada al estrés (ejemplo: bradicardia frente a hipoxia), el GC se hace insuficiente para la demanda. Por otro lado, situaciones de muy alta frecuencia cardíaca (ejemplo: TSV, *flutter* auricular) llevan, en corto plazo, a agotamiento de la fibra miocárdica.

Existen dos estados hemodinámicos fundamentales que acompañan al cuadro clínico de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): estado de alto y bajo débito.

Estados de alto débito. Se ve en condiciones asociadas con alto volumen de precarga, especialmente cortocircuito de izquierda a derecha, en que el efecto clínico principal es sobrecarga de volumen de cavidades cardíacas, que se acompaña de congestión venosa en pulmón e hígado. La contractilidad miocárdica está conservada.

Estados de bajo débito. Hay evidencias de mala función sistólica; principalmente en condiciones como lesiones obstructivas del corazón izquierdo, miocardiopatías y arritmias. La diferencia arteriovenosa de O_2 sistémico es amplia por mayor extracción de O_2 periférico. Hay también congestión venosa pulmonar y sistémica. El acento está en una marcada disminución de la perfusión sistémica.

Causas de insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede producirse por:

Elevado trabajo cardíaco:

- Aumento de la precarga
  - Cortocircuitos de izquierda a derecha.
  - Insuficiencias valvulares.
  - Fístulas arteriovenosas.
- Aumento de la poscarga
  - Obstrucción al flujo de salida (coartación aórtica y estenosis aórtica crítica).
  - Obstrucción al flujo de entrada (estenosis mitral y cor triatriatum).

Alteraciones del estado inotrópico:

- Miocardiopatías.
- Miocarditis.
- Isquemia miocárdica.

Alteración cronotrópica:

- Taquiarritmias.
- Bloqueo auriculoventricular completo con bradicardia severa y disociación auriculoventricular.

Diagnóstico clínico

Las manifestaciones pueden ser desde muy leves hasta compromiso severo hiperagudo, con *shock* cardiogénico.

Signos de mala función miocárdica:

- **Cardiomegalia:** el signo más consistente de alteración de la función cardíaca; representa procesos adaptativos (dilatación y/o hipertrofia). Puede estar ausente en etapas precoces de IC.
- **Taquicardia:** FC > 180 a 200 por minuto. Mecanismo adaptativo para mantener la entrega de O_2 a los tejidos en presencia de baja perfusión sistémica, indica actividad adrenérgica.
- **Galope:** ritmo triple, ya sea por R3 (llene rápido de ventrículo poco distensible), o R4 (sístole auricular). Desaparece al controlar la IC.
- **Mala perfusión periférica:** extremidades frías, pulsos débiles, disminución de la presión arterial, mal llene capilar. La presión arterial puede mantenerse dentro de la normalidad debido a vasoconstricción.
- **Sudoración:** indica aumento de catecolaminas circulantes.

Signos de congestión pulmonar. Se presentan antes que los signos de congestión venosa sistémica. Pueden ser secundarios a falla ventricular izquierda, con congestión venosa pulmonar secundaria a elevación en la presión de llenado auricular izquierdo, o a hiperflujo pulmonar secundario a cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha.

- **Taquipnea:** es la principal manifestación de edema pulmonar intersticial. A mayor estado de insuficiencia cardíaca, aparece edema alveolar y bronquiolar (retracción torácica, quejido y respiración dificultosa).
- **Ruidos pulmonares:** crepitaciones (indican presencia de edema alveolar) y sibilancias (por edema peribronquiolar o compresión de la vía aérea pequeña).
- **Cianosis:** en ausencia de cortocircuitos de derecha a izquierda, implica mal intercambio gaseoso por edema alveolar.

Signos de congestión venosa sistémica. Secundarios a elevación en la presión de llenado auricular derecho:

- **Hepatomegalia:** el signo más consistente de congestión sistémica.
- **Edema periférico:** raro en RN. Implica aumento de la presión hidrostática capilar.

Laboratorio

Los exámenes indicados son:

Radiografía de tórax. Indispensable; generalmente hay cardiomegalia y aumento de la vasculatura pulmonar. En RN es difícil distinguir entre hiperflujo arterial pulmonar y congestión venosa.

Electrocardiograma. Suele ser inespecífico; puede ayudar cuando aparecen alteraciones de la repolarización ventricular

secundarias a isquemia miocárdica (miocardiopatía dilatada por malformación coronaria consistente en origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar), crecimiento de cavidades (hipertrofia ventricular izquierda por aumento de la precarga o de la poscarga), y alteraciones del ritmo (taquiarritmias, bradiarritmias).

Ecocardiograma. Fundamental; es el examen de laboratorio de mayor utilidad. Permite: precisar si existen anomalías estructurales y/o funcionales; medir diámetros diastólicos ventriculares para objetivar crecimiento cardíaco; y precisar el estado de la función sistólica y diastólica ventricular (% fracción de acortamiento y eyección del ventrículo izquierdo, índices al Doppler de flujos de entrada ventricular y flujos en venas pulmonares).

Gases arteriales:

- Disminución leve de PaO_2 por cortocircuito intrapulmonar y alteración V/Q.
- Aumento de la $PaCO_2$ cuando existe edema alveolar.
- Hiperventilación con alcalosis respiratoria en insuficiencia cardíaca de menor gravedad, con edema intersticial.
- Acidosis por compromiso severo de perfusión sistémica, especialmente en estados de bajo débito.

Tratamiento

Conceptualmente, lo que se pretende es mantener el transporte de O_2 (DO_2) adecuado, suficiente para suplir las demandas de consumo de O_2 (VO_2). El DO_2 depende tanto del gasto cardíaco (GC) como del contenido arterial de O_2 (CaO_2): $DO_2 = GC \times CaO_2$. El CaO_2 depende, a su vez, de la concentración de Hg y de la SaO_2. De acuerdo a este concepto el tratamiento de la insuficiencia cardíaca debe ir dirigido a aumentar tanto el GC como el CaO_2. Igualmente, siendo el DO_2 limitado, para un mejor balance deben acentuarse las medidas que lleven a disminuir el consumo de O_2.

Medidas generales:

- **Monitorización:** FC, FR, t°, presión arterial, diuresis y saturación de O_2. Idealmente, línea arterial (para gases y medición continua de presión arterial) y catéter venoso central (medición de PVC).
- **Balance hídrico (BH) estricto:** en IC leve, restricción moderada de líquidos y Na^+, aportando el 80% de requerimientos. El aporte hídrico debe ser lo suficiente para cumplir con los requerimientos energéticos, usando diuréticos en caso de BH positivo.
- **Disminuir VO_2:** ambiente térmico neutro, corrección de alteraciones metabólicas y electrolíticas, evitar alimentación en etapa crítica (alimentación por SNG en etapa de estabilización).
- **Mejorar DO_2:** oxigenoterapia con ambiente humidificado y adecuado control de temperatura. Su uso debe ser cuidadoso en pacientes con probable perfusión sistémica *ductus* dependiente; corrección de Hb.

Medidas específicas:

Disminuir la precarga: diuréticos. La retención de Na^+ con expansión del volumen extracelular y signos de congestión venosa pulmonar y sistémica hacen necesario el uso de diuréticos. Producen alivio sintomático, especialmente al disminuir la congestión pulmonar. Todos pueden llevar a hipovolemia y alteraciones electrolíticas como hiponatremia e hipokalemia, por lo que deben usarse en forma cuidadosa.

- **Diuréticos de asa:** inhiben transporte de NaCl en asa ascendente de Henle. Interfieren con mecanismos de transporte acoplado de Na^+, Cl^- y K^+. También inhiben reabsorción de Ca y Mg en asa ascendente, induciendo hipercalciuria y disminución de Mg en plasma.
- **Furosemida:** inicio de acción = 30 min a 1 h y la duración de acción = 6 h. Su respuesta es variable en RN de bajo peso. En prematuros < 31 semanas, la vida media es de 24 h, por lo que no se recomienda su uso a intervalos menores en la etapa de mantención. Alta unión a albúmina, no desplaza a la bilirrubina y tiene metabolización hepática. Produce balance negativo de Ca, con riesgo de desmineralización ósea e hiperparatiroidismo secundario. Dosis > 2 mg/kg/día en uso crónico, tienen riesgo de alteración de la audición, especialmente con uso concomitante de aminoglicósidos. Otros diuréticos de asa como ácido etacrínico y bumetanida no ofrecen ventajas.
- **Tiazidas:** inhiben la reabsorción de NaCl en segmento cortical de asa de Henle y túbulo contorneado distal inicial. Estimulan la reabsorción de Ca distal (balance positivo de Ca). Promueven pérdida de K^+. Existe acción sinérgica al asociar hidroclorotiazida con furosemida. Compiten con bilirrubina por la unión a albúmina.
- **Retenedores de potasio:** espironolactona inhibe la reabsorción de Na^+ en túbulo colector y disminuye la excreción renal de K^+ e H^+. Espironolactona actúa por inhibición competitiva específica de aldosterona. Es un natriurético débil, por lo que se usa en combinación con diuréticos de asa, o tiazídicos. No usar solos, por riesgo de hiperkalemia.

Apoyo inotrópico: drogas vasoactivas y digitálicos. Se plantea el uso de estos agentes para mejorar la función miocárdica y regular la resistencia vascular. Sin embargo, en situaciones de insuficiencia cardíaca congestiva con función sistólica preservada (como ocurre en las cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha) los agentes inotrópicos no son de utilidad. En situaciones de falla cardíaca aguda es útil el uso de drogas vasoactivas, las que deben usarse en infusión continua a través de una vía segura idealmente central, dada su vida media corta y beneficio dosis-dependiente.

- **Dopamina:** precursor endógeno de norepinefrina, con propiedades simpaticomiméticas. Útil en estado de *shock* asociado con cirugía cardiovascular, sepsis y asfixia severa. Efectos demostrables de tipo inotrópico, vasoconstrictor y vasodilatador renal selectivo. Tiene rango de actividad con efecto dosis-dependiente:

- Vasodilatación selectiva mesentérica y renal por estimulación de receptores dopaminérgicos (d): 0,5 a 3,0 µg/kg/min.
- Estimulación directa de receptores β-1 miocárdicos, junto a estimulación indirecta a través de liberación de norepinefrina: 3 a 10 µg/kg/min.
- Estimulación alfaadrenérgica progresiva, con aumento de RVS y vasoconstricción renal: 10 a 20 µg/kg/min.

Limitación principal: marcado aumento de RVS, taquicardia, y disminución del gasto cardíaco en altas dosis. Ver detalles de dosis, dilución y efectos en Capítulo 81: *Guía farmacológica neonatal*.

- **Dobutamina:** análogo sintético de dopamina con efecto predominantemente β-1 y relativamente débil β-2 y sin actividad estimuladora alfa. Además de mejorar la contractilidad, disminuye la RVS y, en menor grado, la resistencia vascular pulmonar (RVP). No produce aumento selectivo de la perfusión renal. Ventajas sobre dopamina: menor efecto vasoconstrictor, menor cronotropismo y mayor vasodilatación pulmonar. Desventajas: menor efecto selectivo sobre perfusión renal. Ver Capítulo 81: *Guía farmacológica neonatal*.
- **Adrenalina:** producto final de síntesis de catecolaminas. Efecto dosis-dependiente: a bajas dosis (0,05 a 0,1 µg/kg/min) predomina betaestimulación (aumento cronotropismo e inotropismo). A dosis mayores (0,2 a 1,0 µg/kg/min) es un vasoconstrictor potente. No se ocupa como agente inotrópico de primera elección (a excepción de reanimación cardiopulmonar), por su tendencia a producir taquicardia y vasoconstricción. Efecto inotrópico potente. Ver Capítulo 81: *Guía farmacológica neonatal*.

Disminuir la poscarga: drogas vasodilatadoras. Beneficio en estados de bajo débito cardíaco a través de varios mecanismos:

a. Disminución de la impedancia al vaciamiento ventricular, mejorando el volumen eyectivo.
b. Aumento de la capacitancia venosa, resultando en disminución del retorno venoso, con disminución de la presión de fin de diástole.
c. En cortocircuitos de izquierda a derecha disminuyen el porcentaje de cortocircuito al disminuir la RVS.

Se utilizan en estados de hipoperfusión con evidencias clínicas de vasoconstricción arteriolar, en pacientes que ya tienen apoyo inotrópico y cuya presión arterial es relativamente estable. Precaución: debe monitorizarse la presión arterial en forma continua por riesgo de hipotensión.

- **Nitroprusiato de sodio.** Vasodilatador de mayor uso, tanto venoso como arterial (disminución de precarga y poscarga). Dosis: 0,5 a 5,0 µg/kg/min. Inicio de acción: minutos. Precaución: en caso de hipotensión arterial infundir volumen (bolos de 5 a 10 mL/kg de SF) o usar agente vasoconstrictor. Es metabolizado a tiocianato, que se excreta por vía renal. Riesgo de intoxicación por cianuro en caso de limitación de conversión a tiocianato con formación de cianometahemoglobina y disminución consiguiente de capacidad de transporte de O_2. Administración intravenosa continua, idealmente por vía central; la vida media es de 1 a 2 min. Ver Capítulo 81: *Guía farmacológica neonatal*.
- **Milrinona.** Inhibe la fosfodiesterasa y eleva los niveles de AMPc intracelular, con lo cual aumenta la disponibilidad de calcio a nivel intracelular. No actúa a través de receptores adrenérgicos; no tiene efecto cronotrópico. Sus efectos principales son: a) aumenta el inotropismo; b) induce vasodilatación arterial; y c) mejora la relajación miocárdica (efecto lusitrópico). Produce, además, una caída en la resistencia vascular pulmonar, por lo que tendrían un efecto benéfico en pacientes con hipertensión pulmonar. Puede producir hipotensión arterial (que responde a la administración de volumen y mantención de una adecuada precarga) y en algunos pacientes trombocitopenia. Se recomienda una dosis de carga de 50 µg/kg de carga, a pasar en 60 min, seguido de infusión de 0,2 a 0,7 µg/kg/min.
- **Captopril.** Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina, que transforma angiotensina I en angiotensina II, un potente vasoconstrictor. Produce vasodilatación arterial; disminuye la liberación de aldosterona (natriuresis y retención de K^+). Su principal efecto hemodinámico es disminución de RVS. Uso principal en cortocircuitos de izquierda a derecha; miocardiopatía dilatada; HTA poscirugía de coartación aórtica. Dosis: vía oral < 6 meses: 0,1 a 1,0 mg/kg/día en 2 a 3 dosis; > 6 meses: 1 a 5 mg/kg/día en 2 a 3 dosis. Inicio de acción: minutos. *Complicaciones*: hipotensión arterial, insuficiencia renal e hiperkalemia.

ARRITMIAS EN EL RN

Al comparar el corazón fetal o del recién nacido con el del adulto, este late significativamente más rápido, es estructuralmente y funcionalmente más inmaduro y actúa basalmente mucho más cercano al máximo en la curva de funcionalidad ventricular. Debido a esta baja reserva del corazón inmaduro, cualquier cambio significativo de la frecuencia cardíaca puede, a su vez, generar disminuciones drásticas en el gasto cardíaco de nuestros pacientes. Es por ello que la comprensión de las arritmias en este período de la vida en particular, se hace tan relevante. Para mayor comprensión en el diagnóstico y manejo de las arritmias ver Tabla 50-1 y Figura 50-1.

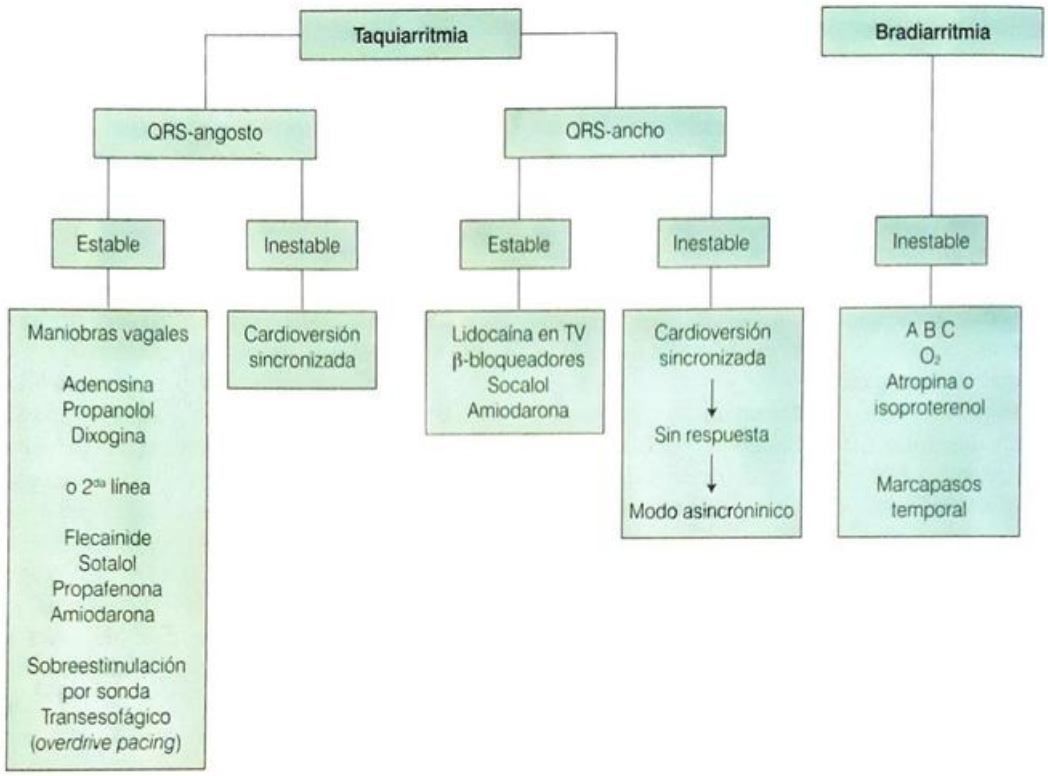
Extrasistolias. Se presentan en el 20% al 30% de RN sanos. Son más comunes las supraventriculares que las ventriculares; habitualmente son benignas, no tienen relación con malformaciones, y desaparecen espontáneamente. Las extrasistolias ventriculares pueden tener importancia cuando son multifocales, se presentan en salvas o se asocian con anomalías estructurales del corazón.

Taquicardias. Las más habituales son: taquicardia supraventricular, *flutter* auricular, taquicardia sinusal y, en forma muy infrecuente, por taquicardia ventricular.

Tabla 50-1. Valores normales de ECG en RN

Edad	Frecuencia cardíaca (lpm)	Eje QRS*	Intervalo PR (seg)	Duración QRS (seg)
0-7 días	95-160 (125)	+30 a 180 (110)	0,08-0,12 (0,10)	0,05 (0,07)
1-3 sem	105-180 (145)	+30 a 180 (110)	0,08-0,12 (0,10)	0,05 (0,07)

Figura 50-1. Manejo de emergencia de las arritmias en el RN.



Taquicardia sinusal. Presenta ondas P seguidas de complejos QRS normales, y PR constante; FC > 190/min. Puede ocurrir durante períodos de agitación, llanto, fiebre, dolor, hipoxemia e hipertiroidismo. También por drogas (teofilina o aminas vasoactivas) (Figura 50-2).

Taquicardia supraventricular (TSV). Existen básicamente dos tipos: por reentrada (con o sin una vía de conducción accesoria), y ectópicas (Figura 50-2). Las taquicardias por reentrada más comunes se reconocen por tener inicio y término bruscos, se terminan con cardioversión o sobreestimulación eléctrica, y responden a adenosina. Las taquicardias ectópicas son graduales en aumento o disminución de la frecuencia, no responden a cardioversión ni sobreestimulación eléctrica, y tienen mínima respuesta a drogas antiarrítmicas convencionales. Puede presentarse desde la vida fetal o poco después del nacimiento en forma asintomática; más comúnmente lleva a descompensación cardíaca cuando su duración es prolongada. Al persistir más allá de 2 días puede producir signos de IC.

Tratamiento: la terapia inicial de TSV por reentrada depende de la condición clínica del niño:

- **RN en *shock*:** cardioversión eléctrica inmediata. Dosis: 0,5 a 1 J/kg sincronizado en onda R; se puede aumentar hasta 2 a 3 J/kg de ser inefectiva. Pueden utilizarse maniobras vagales o adenosina si existe un acceso iv disponible, pero sin estas medidas demoren la cardioversión eléctrica.
- **RN sin compromiso hemodinámico:**

1. **Maniobras vagales:** Reflejo de sumersión, cubriendo la cara con una bolsa con hielo, manteniéndola sobre la nariz y boca durante 30 segundos. Puede repetirse 1 o 2 veces, de no haber respuesta.
2. **Adenosina por vía intravenosa** (puede usarse por vía periférica). Dosis inicial de 100 a 200 µg/kg en forma rápida, seguido de 1 bolo de solución fisiológica. Bloquea el nódulo auriculoventricular en forma breve (7 a 10 segundos); puede repetirse, con dosis hasta 300 µg/kg iv. Produce bradicardia sinusal. Debe realizarse bajo monitor ECG.

Figura 50-2. Taquiarritmias con QRS-angosto.

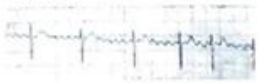
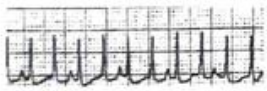
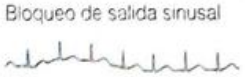
TAQUICARDIAS DE REENTRADA		
Diagnósticos	**Hallazgos en el ECG**	**Tratamientos**
Flutter auricular 	Ondas de aleteo en "dientes de serrucho" Bloqueo AV no termina el ritmo atrial Frecuencia atrial hasta 500 en RN Conducción AV variable habitualmente RR puede ser irregular	Inestable ⇒ marcapasos esofágico o cardioversión eléctrica Estable ⇒ digoxina, propanolol, o digoxina + flecainide
Taquicardia mediada por un haz paraespecífico (Wolf PW.)	P luego QRS, típicamente onda T Eje onda P, superior o a derecha Bloqueo AV siempre termina la taquicardia Típicamente termina con una onda P Al terminar puede haber preexitación	Inestable ⇒ marcapasos esofágico ascendente o cardioversión eléctrica Estable ⇒ maniobras vagales adenosina propanolol o digoxina Sin respuesta ⇒ procainamida o flecainide
Forma permanente de taquicardia recíproca de la unión (PJRT)	Incesante-onda P precede al QRS Onda P invertida en II, III, AVF Bloqueo AV siempre para la taquicardia Puede terminar con onda QRS o P Sin preexitación luego de terminar	
Reentrada nodal auriculoventricular	P en general no visible, superpuesta al QRS Bloqueo AV en general termina la taquicardia	
Reentrada auricular y senoauricular	P presente, precede el próximo QRS Termina con QRS en vez de onda P Bloqueo AV no para el ritmo auricular Eje onda P superior o inferior	Inestable ⇒ cardioversión eléctrica Estable ⇒ propanolol o amiodarona o digoxina + flecainide
Fibrilación auricular	"Irregularmente irregular" Sin dos intervalos RR exactamente iguales Ondas P difíciles de ver, bizarras y caóticas Muy rara en RN	Inestable ⇒ cardioversión eléctrica Estable ⇒ digoxine + procainamida
AUTOMATICIDAD AUMENTADA		
Diagnósticos	**Hallazgos en el ECG**	**Tratamientos**
Taquicardia sinusal	Eje onda P normal Onda P precede QRS Debido a factores extrínsecos como falla cardíaca, fiebre, anemia, catecolaminas, teofilina	Tratamiento de acuerdo a factores extrínsecos
Taquicardia ectópica auricular	Incesante Eje onda P anormal, el cual predice ubicación del foco Onda P precede al QRS Continúa en presencia de bloqueo AV	Inestable ⇒ amiodarona iv Estable ⇒ propanolol, sotalol o amiodarona o digoxina + procainamida No es "cardiovertible" en forma eléctrica
Taquic. ectópica de la unión (jet) 	Incesante En general con disociación auriculoventricular y frecuencia auricular más lenta que ventricular Captura latidos sin fusión	Inestable ⇒ hipotermia amiodarona iv Estable ⇒ sotalol o amiodarona "Paceo" auricular (sincronía A-V)

Figura 50-3. Taquiarritmias con QRS-ancho y bradiarritmias.

TAQUIARRITMIA CON QRS ANCHO		
Diagnósticos	**Hallazgos en el ECG**	**Tratamientos**
Taquicardia ventricular (TV)	A menudo con disociación AV Latidos de captura con QRS más angosto que en otros latidos (latidos de fusión)	Inestable ⇒ cardioversión eléctrica Estable ⇒ lidocaína amiodarona b-bloqueadores
Fibrilación ventricular	Ritmo caótico completo Ritmo rápido e irregular	I cardioversión asincrónica 2 J/kg II cardioversión asincrónica 2 J/kg III cardioversión asincrónica 4 J/kg IV lidocaína + cardioversión asincr.
TSV con bloqueo de rama	Morfología QRS similar a la de ritmo sinusal Morfología QRS de bloqueo de rama derecha o izquierda	Inestable ⇒ marcapasos esofágico preexistente o cardioversión eléctrica Estable ⇒ maniobras vagales, adenosina, propanolol o digoxina Sin respuesta ⇒ flecainide o amiodarona
TSV antidrómica en WPW	Morfología del QRS similar al ritmo sinusal con preexcitación, pero más ancha Nunca con disociación AV	
BRADIARRITMIA		
Diagnósticos	**Hallazgos en el ECG**	**Tratamientos**
Bradicardia sinusal	Frecuencia atrial lenta con onda P normal Conducción 1:1 Debido a causa subyacente como hipoxia, acidosis, aumento de presión intracraneana, distensión abdominal, hipoglicemia, hipotermia, digoxina, propanolol	Reanimación ABC O_2 Tratar causa subyacente
Bloqueo auriculoventricular (AV) Bloqueo AV completo	Disociación AV Intervalos R-R regulares Intervalos P-P regulares Frecuencia auricular > frecuencia ventricular P después de T no tiene efecto sobre intevalo R-R RN de madres con lupus	Inestable ⇒ ABC O_2 atropina infusión isoproterenol marcapasos temporal transvenoso Estable ⇒ tratar causa subyacente
Bloqueo AV de 2° grado - Mobitz tipo I (Wenckebach)	Prolongación progresiva del intervalo PR, seguido de un latido bloqueado Generalmente indica bloqueo en el nodo AV	
- Mobitz tipo II	No se ve prolongación característica como en tipo I Generalmente no revierte con medicamentos Tipo II tiene peor pronóstico que tipo I	Marcapasos permanente en bloqueo AV con frecuencia ventricular < 55 (en recién nacido)
Bloqueo de salida sinusal 	Ondas P sinusales desaparecen intermitentemente debido al bloqueo de los impulsos que salen del nodo sinusal	
Extrasistoles supraventriculares	Ondas P prematuras sobrepuestas en la onda T previa, deformándola Ritmo irregular Suelen verse en ecocardiografía fetal	Generalmente no necesita tratamiento

3. **Sobreestimulación eléctrica por vía transesofágica.** Al estar el esófago directamente por detrás de la aurícula izquierda, es posible capturarla y estimularla eléctricamente mediante un electrodo para uso esofágico. Se utilizan pulsos de 10 mseg de duración con *outputs* de 10 a 20 mA. Requiere electrodo y estimulador especial, que no está disponible en todos los servicios. Procedimiento debe realizarse bajo sedación
4. **Cardioversión eléctrica:** bajo sedación profunda se puede realizar cardioversión tal como se indicó anteriormente para la taquicardia en *shock*.
5. **Uso de digoxina;** en aquellos pacientes con respuesta solo transitoria a las medidas anteriores. Dosis de carga (idealmente debiera usarse digoxina intravenosa, que no existe en Chile): 30 µg/kg, dar la mitad de la dosis inicialmente y luego 2 dosis sucesivas (1/4 del total) en intervalos de 8 horas. Luego, usar digoxina de mantención oral para evitar recurrencias.

Está contraindicado en menores de 1 año el uso de agentes bloqueadores de los canales de Ca^{++} (verapamilo) y de betabloqueadores por vía intravenosa, por la posibilidad de inducir falla ventricular, bradicardia, hipotensión severa e, incluso, paro cardíaco.

Flutter auricular. Se caracteriza por una depolarización auricular rápida y regular, visible típicamente en D2, D3 y aVF del ECG como ondas "en serrucho". Frecuencia cardíaca: 200 a 400/ min, con conducción AV variable (bloqueo 2:1 o 3:1). Es frecuente en pacientes con cardiopatías congénitas, específicamente en anomalía de Ebstein (Figura 50-2). Las frecuencias auriculares varían entre 300 a 500 x' con una conducción A:V de 2:1 o menos frecuentemente 3:1 o 4:1. Ante ausencia de cardiopatía congénita es en general bien tolerada.

Tratamiento. Al igual que en las otras formas de TSV, el paciente con compromiso hemodinámico debiera recibir rápidamente cardioversión eléctrica sincronizada. En situaciones de estabilidad hemodinámica, intentar sobreestimulación eléctrica por vía transesofágica cuando existe la disponibilidad del método (aproximadamente el 70% de los casos responde). Drogas antiarrítmicas, potencialmente beneficiosas: digoxina (al igual que en TSV); procainamida (7 a 8 mg/kg a pasar en 40 min, luego infusión continua de 20 a 60 µg/kg/min); y amiodarona (bolos de 2 a 3 mg/kg por vía intravenosa a pasar en 15 min, repitiendo hasta dosis total de 10 mg/kg; dosis de mantención de 5 a 10 mg/kg/día). **Tratamiento de mantención para prevenir recurrencias:** digoxina o amiodarona (5 a 10 mg/ kg/día oral); flecainide (2 a 3 mg/kg/dosis oral o intravenosa; por vía intravenosa debe pasar en 30 min).

Taquicardia ventricular. Se reconoce por taquicardia con QRS ancho (Figura 50-3), ausencia de onda P o P invertida, con o sin disociación auriculoventricular. La FC varía entre 140 a 160/min, y generalmente se acompaña de repercusión hemodinámica. Es poco frecuente en RN y se puede asociar con enfermedad cardíaca, como miocardiopatía o tumor cardíaco, enfermedades metabólicas o síndrome de QT largo congénito. Puede verse también en el postoperatorio de cardiopatías congénitas.

Tratamiento: cardioversión eléctrica sincronizada inmediata cuando existe compromiso hemodinámico, usando 1 a 2 J/kg. En pacientes estables, usar lidocaína: dosis de carga 1 mg/kg iv, seguido de infusión de 20 a 50 µg/kg/min. Pacientes con TV refractaria pueden requerir bretilio (5 mg/kg por vía intravenosa, a pasar en 1 min), o amiodarona (ver tratamiento de *flutter* auricular).

Bradicardias:

Bradicardia sinusal. Se caracteriza por presentar ondas P seguidas de complejos QRS normales, con intervalo PR constante, y FC < 90/min. Pueden ocurrir durante momentos de agitación, micción o llanto; también asociado con hipotermia, hipotiroidismo, e hipoxia. Drogas maternas como reserpina o propanolol pueden producir bradicardia en el RN.

Bloqueo auriculoventricular completo congénito. Habitualmente, se presenta en RN sin cardiopatías, ya que la coexistencia de malformaciones cardíacas y bloqueo auriculoventricular completo tiene una alta letalidad fetal (cercana al 95%) debido a hidrops *fetalis*. Cuando se asocia con corazón anatómicamente normal, por lo general es secundario a enfermedades autoinmunes maternas tales como lupus o enfermedad de Sjögren, debido al paso de anticuerpos anti-Ro y anti-La por la placenta, que dañan el sistema excitoconductor fetal.

Tratamiento: implantación de marcapasos en caso de FC ventricular < 55/min; bloqueo infrahisiano (vinculados con ritmos de escape con QRS ancho y ectopia ventricular) (Figura 50-3).

BIBLIOGRAFÍA

Becker P, Frangini P, Urcelay G *et al*. Cirugía paliativa mediante operación de Norwood en distintas formas de corazón univentricular: Resultados quirúrgicos inmediatos. Rev Méd Chile 2004; 132:556.

Blume ED, Freed MD, Colan SD. Congestive heart failure. En: Keane JF, Lock JE, Fyler DC. Nadas's pediatric cardiology. 2ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.

Danford DA, McNamara DG. Infants with congenital heart disease in the first year of life. En: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. The science and practice of pediatric cardiology. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

Fisher DJ, Feltes TF, Moore JW *et al*. Management of acute congestive cardiac failure. En: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. The science and practice of pediatric cardiology. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

Kanter RJ, Carboni MP, Silka MJ. Pediatric arrhythmias En: Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ *et al*. Critical heart disease in infants and children. 2ª ed. Philadelphia:, Mosby Elsevier, 2006.

Kattan J, Van Hare G. Cardiac arrhythmias. House Staff Manual. En: William H. Tooley Intensive Care Nursery at the University of California San Francisco. San Francisco: The Regents of the University of California, 2003.

Keane JF, Lock JE, Fyler DC. Nadas's pediatric cardiology. 2ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.

Kothari DS, Skinner JR. Neonatal tachycardias: An update. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 91:136-44.

Park M. Pediatric cardiology for practitioners. 5ª ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008.

Perry JC, Walsh EP. Diagnosis and management of cardiac arrhythmias. En: Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Wessel DL. Pediatric cardiac intensive care. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

Shekerdemian LS. Cardiovascular pharmacology. En: Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Wessel DL. Pediatric cardiac intensive care. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

Tomar M. Neonatal cardiac emergencies: evaluation and management. J Intensive Crit Care 2016; 2:21.

Urcelay G, Claveria C, Kattan J, Garay F. Emergencias cardiovasculares en el recién nacido. En: Tapia JL, González A. Neonatología. 3ª ed. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

Wagner JB, Kearns GL, Artman M. Pharmacology. En: Allen HD, Shaddy RE, Penny DJ *et al.* Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult. 9ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR Y OTRAS LESIONES CEREBRALES PARENQUIMATOSAS

51

P. Toso M. • C. Cantillano M. • J. L. Tapia I.

HEMORRAGIA INTRACRANEANA

La hemorragia intracraneana (HIC) es una de las patologías más importantes del recién nacido (RN), dado que compromete al encéfalo en sus etapas más vulnerables y se asocia con secuelas neurológicas graves. En el prematuro, predominan las lesiones subependimarias periventriculares que ocurren durante el nacimiento o en los primeros días de vida, mientras que en el RN de término (RNT), el sangramiento ocurre en las convexidades cerebrales y se relaciona con el trauma del parto o con eventos hipóxico-isquémicos.

Relacionado con las lesiones hemorrágicas, en el prematuro pueden aparecer áreas de isquemia de la sustancia blanca que se conocen como leucomalacia periventricular (LPV), que invariablemente produce secuelas neurológicas tardías.

La presencia o no de HIV y/o LPV es el factor más relevante asociado con evolución con déficit en el neurodesarrollo, parálisis cerebral, retardo mental y alteraciones psiquiátricas en la niñez, adolescencia y adultez, en el prematuro de muy bajo peso.

Tabla 51-1. Incidencia HIC severa GIII-IV*

Edad gestacional (sem)	%
24	40,0
25	45,0
26	24,1
27	13,6
28	11,6
29	4,1
30	1,9
31	0,0
32	0,0
33	0,0
Total	10,9

*Unidad Neonatología Universidad Católica 2001-2014.

INCIDENCIA

En las últimas décadas las HIC han disminuido. Esto unido a una mejor cobertura de atención profesional del parto, logrando una disminución de las hemorragias asociadas con traumas del parto, como la hemorragia subdural, y también han disminuido las hemorragias periventriculares-intraventriculares (HIV) del prematuro. La incidencia de HIV publicada en la década del setenta era del 40% en RN < 1.500 g; actualmente, entre los menores de 32 semanas y/o < 1.500 g, se acepta una cifra de alrededor del 20% al 25% de HIV y del 5% al 10% de LPV. En los prematuros más extremos esta incidencia es más alta; entre el 30% y el 40% de los menores de 26 semanas de edad gestacional al nacer. En la Tabla 51-1 aparece la incidencia de HIC severa según edad gestacional en RN de 500 a 1.500 g en nuestro centro.

CLASIFICACIÓN

Las Tablas 51-2 y 51-3 presentan una clasificación de las HIC del RN.

Hemorragia subdural

De muy baja incidencia en centros con buena atención obstétrica. Se describen en el 5% de los partos normales y en el 25% de aquellos asociados con fórceps difíciles.

Patogénesis. Se produce por estiramiento de la hoz o del tentorio, ante una desproporción cefalopélvica cuando el cráneo es muy blando como el del prematuro; cuando la pelvis es rígida en primíparas o multíparas tardías; en trabajos de parto prolongados o expulsivos precipitados; en casos de presentaciones de cara o frente, con gran deformidad ósea; y en la aplicación de fórceps difíciles.

Cuadro clínico. Varía desde la ausencia de síntomas en pequeñas hemorragias que se resuelven espontáneamente

Tabla 51-2. Clasificación de las hemorragias intracraneanas del recién nacido

Tipo de hemorragias	Más frecuente en	Frecuencia	Gravedad
Subdurales	término	infrecuente	serio
Subaracnoidea primaria	prematuro	común	benigno
Cerebelar o de fosa posterior	prematuro	infrecuente	serio
Intraventricular	prematuro	común	serio
Misceláneas: intraparenquimatosas, múltiples focos	término	infrecuente	variable

Tabla 51-3. Hemorragias intracraneanas de tipo misceláneas

Traumatismo Hemorragia epidural Hemorragia intracerebral
Infarto hemorrágico Émbolo Trombosis venosa Trombosis arterial
Alteraciones de la coagulación Trombocitopenia Deficiencia de factores de coagulación
Defectos vasculares Aneurismas Malformación arteriovenosa Coartación de la aorta
Tumores cerebrales
Causas desconocidas
ECMO

hasta manifestarse como un cuadro grave agudo, con signos neurológicos desde el nacimiento, caracterizados por: estupor o coma, desviación conjugada de la mirada, anisocoria, rigidez de nuca y opistótono. En los casos más graves, aparece compromiso de tronco cerebral inferior, con bradicardia, respiración apneica y paro respiratorio que puede llevar a la muerte. Además, se agregan síntomas derivados de la pérdida de sangre, tales como palidez, taquicardia, hipotensión y *shock*. En ocasiones, el cuadro sigue un curso subagudo, con aparición más tardía, caracterizado por irritabilidad, estupor, respiración irregular y aumento de tensión de la fontanela anterior.

Cuando la hemorragia subdural ocurre sobre las convexidades cerebrales las manifestaciones clínicas pueden variar desde ausencia de sintomatología a síntomas que aparecen en el 2° o 3er día, debutando con convulsiones, signos cerebrales focales como hemiparesia y alteración del 3er par craneano con una pupila no reactiva a la luz.

Diagnóstico. El diagnóstico clínico se basa en los signos neurológicos descritos, confirmados por estudio de imágenes más específicos como TC y/o RM. La ecografía cerebral tiene utilidad solo en aquellas lesiones ubicadas en la base del cráneo y fosa posterior.

Pronóstico. Muy mal pronóstico en casos de laceraciones mayores de la hoz y del tentorio. Los que no fallecen desarrollan hidrocefalia y secuelas graves. Las lesiones menores que ocurren en la convexidad del cerebro son de menor magnitud y de buen pronóstico.

Tratamiento. La evacuación quirúrgica de emergencia es el tratamiento de elección.

Hemorragia subaracnoidea primaria

Es aquella que corresponde a un sangramiento primario subaracnoideo. La secundaria representa la extensión de una HIV hacia el espacio subaracnoideo.

Neuropatología. El sangramiento se produce generalmente sobre las convexidades cerebrales y en la fosa posterior. Habitualmente, es venoso, proveniente o del plexo leptomeníngeo o de las venas puentes que atraviesan el espacio subaracnoideo.

Patogénesis. En el RNT se asocia principalmente con trauma y en el prematuro es secundario con hipoxia y con trauma, operando mecanismos semejantes a los descritos en la hemorragia subdural.

Cuadro clínico. Al descartar aquellos casos secundarios a HIV, la hemorragia subaracnoidea puede presentar dos variedades clínicas:

Ausencia o mínimos signos clínicos. Esta forma de presentación es más frecuente en prematuros.

Convulsiones. De aparición frecuentemente en el segundo día, siendo esta la presentación propia del RNT. Los prematuros presentan crisis de apnea o convulsiones.

Tabla 51-4. Clasificación de las hemorragias subependimarias intraventriculares según Papile y colaboradores (1978)

Grado (criterio ecográfico)	
I.	Subependimaria, solo en la cabeza de núcleo caudado.
II.	Subependimaria e intraventricular, pero sin dilatación del ventrículo.
III.	Lo anterior más dilatación ventricular y con sangre que ocupa 2/3 del ventrículo.
IV.	Inundación ventricular con lesiones parenquimatosas periventriculares.

Figura 51-1. Hemorragia intraventricular con infarto hemorrágico. En la ecografía cerebral se observa en corte coronal hemorragia intraventricular con inundación bilateral y dilatación de los ventrículos laterales. Se aprecia sobre el ventrículo izquierdo, imagen de hemorragia con bordes hacia apical como en "dedos de guante", altamente sugerente de un infarto hemorrágico venoso.

Diagnóstico. Tiende a ser planteado por exclusión. En ocasiones, se hace por punciones lumbares por otras causas, encontrando un LCR hemorrágico y con un elevado contenido proteico. La confirmación solo es posible mediante la TC o la RM. La hemorragia subaracnoidea secundaria es la extensión a través del sistema ventricular de un sangramiento originado en los ventrículos o en el parénquima cerebral; está asociada con trauma e hipoxia.

Hemorragia de fosa posterior

La patogénesis es fundamentalmente el trauma y la hipoxia, que producen laceraciones del *tentorium* cerebeloso; puede ocurrir en presentaciones cefálicas distócicas, pero es más frecuente en la presentación de nalgas con retención de cabeza; también se han observado secundarias osteodiastasis de los huesos occipitales, lo que produce laceraciones cerebelosas y ruptura de vasos hacia el espacio subdural. Pero también puede presentarse por extensión de sangrado intraventricular o subaracnoideo, siendo este mecanismo el más probable en prematuros. Se describe sangrado cerebelar primario, muchas veces relacionado con trastornos de coagulación en pacientes con acidemias orgánicas de presentación neonatal.

La sintomatología depende de la magnitud del sangramiento y del grado de compresión de tronco que producen por su localización infratentorial. La mayoría de los casos descritos corresponde a prematuros con partos traumáticos y episodios de hipoxia, que se presentan con apnea, bradicardia e hipotensión, asociados con síntomas de compromiso de tronco cerebral.

El diagnóstico se realiza por neuroimágenes, pero debe existir un alto nivel de sospecha. Se pueden comprometer ambos hemisferios y el vermis.

Hemorragia periventricular intraventricular

Es una complicación preferentemente del prematuro. El sangramiento, que habitualmente es de origen capilar, ocurre en la matriz germinal subependimaria a nivel de la cabeza del núcleo caudado y foramen de Monro. En el 80% de los casos la hemorragia penetra al sistema ventricular y se disemina por este, depositándose el coágulo en las cisternas basilares de la fosa posterior. En algunos casos, llena el espacio subaracnoideo de la cisterna magna, produciendo una aracnoiditis fibrosa en semanas o días, con obstrucción del flujo del LCR. La hidrocefalia posthemorrágica ocurre por esta causa, o por obstrucción del agujero de Monro, lo que es menos probable.

Clasificación. De acuerdo a la Tabla 51-4, según Papile y cols. esta clasificación tiene 4 grados. El grado IV considera la presencia de un foco intraparenquimatosa. Pero no es lo mismo una HIV con un foco único hemorrágico que, además, tenga una hemorragia parenquimatosa asociado con un infarto hemorrágico periventricular (PVHI) o infarto venoso. A esta presentación se le ha llamado informalmente HIV grado V para diferenciarlo de la IV en su pronóstico (Figura 51-1).

Patogénesis. La HIV tiene un origen multifactorial y complejo. Los factores más relevantes son la inmadurez de las estructuras perivasculares y gran fragilidad de la matriz germinal y las fluctuaciones en el flujo vascular cerebral. Las alteraciones de la coagulación sanguínea aumentan este riesgo. Los vasos sanguíneos que irrigan la matriz germinal son arteriales con deficiencias en pericitos, la membrana basal es pobre en fibronectina y el astrocito que lo rodea es carente de proteína acídica glial fibrilar. Estos vasos se ubican en la zona periventricular y funcionan hasta las 34-36 semanas en relación con la vida útil de la matriz germinal. Dependientes de la arteria cerebral media, son muy susceptibles a alteraciones del flujo cerebral. Aumentos bruscos de flujo harán que ocurra sangrado y falta de flujo producirá microinfartos que evolucionarán a leucomalacia. La morbilidad asociada, probablemente al producir alteraciones en el flujo cerebral, son:

- Prematurez *per se*, ausencia de corticoides prenatales.
- Asfixia perinatal, sangrado materno, corioamnionitis, sepsis.
- Exanguinotransfusiones e infusiones rápidas de líquidos, plasma o sangre, necesidad de drogas vasoactivas. En general, cambios bruscos en presión arterial.
- Enfermedad de membrana hialina en ventilación mecánica (VM), neumotórax, hipoxemia, hipo o hipercapnia.
- Factores genéticos que influirían produciendo alteración de las proteínas que participan en la coagulación sanguínea, como favorecer reacciones proinflamatorias.
- Sometido a transporte neonatal.

La limitada capacidad autorregulatoria del flujo vascular cerebral del prematuro explica que la irrigación de los núcleos de la base sea dependiente de la presión arterial, por lo tanto, cualquier cambio brusco de esta se transmite a la zona de mayor fragilidad capilar de la región subependimaria, la que se rompe produciendo sangramientos que posteriormente irrumpen hacia los ventrículos. También tiene importancia el cambio de presión venosa que se produce a nivel del núcleo caudado y foramen de Monro en RN con neumotórax o enfisema intersticial intrapulmonar. El aumento de la actividad fibrinolítica a nivel de la matriz germinal es otro factor contribuyente al sangramiento precoz; este factor sería atenuado por la acción de los corticoesteroides.

Cuadro clínico. Habitualmente, se presenta en un prematuro que ha estado expuesto a hipoxia severa, VM u otros procedimientos que pueden modificar el flujo vascular cerebral en forma brusca (exanguinotransfusiones y transfusiones). La hemorragia suele presentarse desde las 24 h en adelante, con una incidencia máxima entre el 2do y 5to día de vida, aunque el 80% de las hemorragias ocurre en las primeras 72 h de vida. En los últimos años, ha habido un cambio en la edad de presentación de esta complicación, con la aparición de hemorragias tardías. La sobrevida de pretérminos de menor peso en ventilación de alta frecuencia explica la aparición de hemorragias después del décimo día o bien asociadas con sepsis tardías.

La presentación clínica suele variar desde un síndrome catastrófico a un cuadro más benigno y gradual, dependiendo de la magnitud de la hemorragia. Si el compromiso es solo subependimario, son asintomáticas y se pesquisan solamente con el estudio ecográfico. La sintomatología depende de la cantidad de sangre que se acumule en el ventrículo y del grado de compromiso parenquimatoso.

En el primer caso, el deterioro se produce en minutos a horas y se caracteriza por estupor o coma, apneas, convulsiones, postura de descerebración y cuadriparesia fláccida. Junto a esto hay disminución del hematocrito, aumento de tensión de la fontanela anterior, hipotensión, bradicardia, acidosis metabólica y anomalías del metabolismo de la glucosa.

El cuadro gradual es más sutil en su presentación, con alteración en el nivel de conciencia, hipoactividad, hipotonía, alteraciones oculares, como fijación de la vista, y algunos episodios de apnea. El 70% de las hemorragias solo se diagnostica con estudio de imágenes.

Daño de sustancia blanca periventricular. El uso de la ecografía y de la tomografía por emisión de positrones he permitido detectar lesiones intracerebrales de tipo isquémico que aparecen simultáneamente con el sangramiento intraventricular. Generalmente, están localizadas en los lóbulos occipitales o temporales, rodeando a los ventrículos laterales. Ecográficamente, se observan como zonas de ecogenicidad aumentadas, que posteriormente se licúan, para convertirse en quistes porencefálicos. Estudios histopatológicos revelan daño profundo de sustancia blanca, con disminución en la mielinización y atrofia cerebral. Estas lesiones son detectadas preferentemente mediante estudios de RM y es de mal pronóstico neurológico.

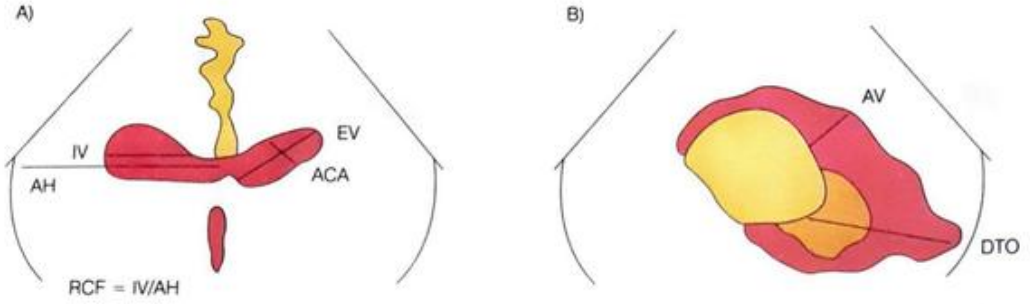
Diagnóstico

- Sospecha, por cuadro clínico descrito.
- Ecografía de tiempo real sectorial es el método de elección para hacer el diagnóstico. La Asociación Americana de Neurología Infantil sugiere un tamizaje a los 7 a 14 días y una segunda ecografía a las 36 a 40 semanas limitada a las < 30 semanas de EG al nacer, si está asintomático. En muchos lugares, se realiza tamizaje dentro de los primeros 7 días de vida y se repite a la semana si la primera fue muy precoz (< de 24 h de vida). Suele repetirse entre la tercera y quinta semana de vida para pesquisar lesiones residuales intraparenquimatosas y previo al alta hospitalaria. Deben realizarse cortes coronales, sagitales y visualización a través de la ventana mastoidea, para visualizar hemorragias del cerebelo. En el caso de evolucionar con hidrocefalia posthemorrágica, se sugiere seguimiento cada 51 a 72 h con el fin realizar mediciones de la dilatación de los ventrículos y por Doppler se puede estimar signos de hipertensión endocraneana (Figura 51-2 y Tabla 51-5).
- RM se realiza hoy a todos los prematuros en los cuales se ha diagnosticado HIV por ecografía, a la edad gestacional correspondiente al término o previo al alta. La RM ayuda a definir mejor las lesiones y secuelas producidas por la HIV, permite descartar o a veces diagnostica LPV que no se ha visto previamente. En forma más experimental, la RM ha permitido medir los volúmenes cerebrales, lo que se correlaciona fuertemente con pronóstico, así como la segmentación de los lóbulos y el desarrollo de las circunvoluciones. Esta es una intervención de alto costo y cada centro deberá evaluar si adhiere o no.

Prevención y tratamiento

Prenatal. La prevención del parto prematuro es la medida más eficiente para disminuir la incidencia de HIV. La administración prenatal de corticoides a la madre disminuye el riesgo de que el RN presente HIV. Existe controversia y resultados discordantes, respecto de la vía de parto más recomendable en el RN de muy bajo peso. En un estudio del 2016 en la región,

Figura 51-2. Mediciones ecográficas para estimar tamaño ventricular. A. Corte coronal a nivel del tercer ventrículo. B. Corte sagital a nivel del cuerno occipital.



IV: índice ventricular; AH: ancho del hemisferio; RCF: razón del cuerno fronta; EV: eje ventricular; ACA: ancho del cuerno anterior; AV: altura ventricular; DTO: distancia tálamo occipital.

Tabla 51- 5. Mediciones ecográficas del tamaño ventricular usadas en el seguimiento de las dilataciones posthemorrágicas

Tipo de medición	Medición ecográfica	Utilidad
Índice ventricular	Plano coronal a nivel del tercer ventrículo: distancia entre la hoz y la pared lateral del cuerno anterior.	Más conocido es referencia hecha por Levene, se usa > Pc97 o Pc 97 + 4 mm. Puede ser tardío en detectar aumento de tamaño del ventrículo.
Razón del cuerno frontal	Relación del ventrículo con el ancho del hemisferio correspondiente.	Poco sensible a la dilatación ventricular, no se usa.
Ancho del cuerno anterior	Plano coronal se mide el ancho del cuerno anterior.	Más sensible al aumento precoz o moderado del tamaño ventricular, > 6 mm alterado.
Eje ventricular	Eje longitudinal del cuerno anterior.	Poco sensible, no se usa.
Distancia tálamo occipital	Plano para sagital se mide desde el tálamo al vértice mayor del cuerno occipital.	Se dilata antes que el cuerno anterior. En los de EBPN, a veces, es el único afectado. Sospechar en distancias > 25 mm.
Altura ventricular	Plano para sagital a nivel del agujero de Monro.	Misma utilidad que distancia tálamo occipital.

la combinación de cesárea y corticoide antenatal se asoció con una menor incidencia de HIV severa y/o muerte en los RN más inmaduros en presentación cefálica. En los menos inmaduros, > 25 semanas, el factor protector más relevante fue el corticoide antenatal. En la presentación podálica y embarazo múltiple, aunque no hay estudios al respecto, se asume que la indicación cesárea es la recomendada.

Al nacer, la ligadura tardía de cordón umbilical se ha relacionado con menor HIV en metaanálisis de varios estudios, aunque en el más reciente no se encontró esa asociación.

Posnatal. La adecuada reanimación es esencial (Capítulo 13: *Reanimación neonatal*).

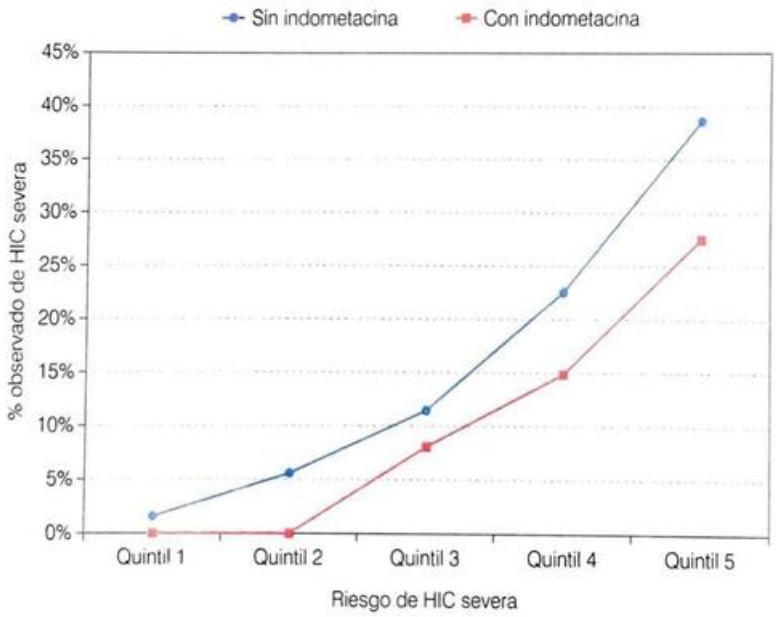
En un estudio muy bien diseñado, Ment y cols. demostraron que el empleo de indometacina profiláctica precoz a RN < 1.250 g (0,1 mg/kg c/24 h por 3 dosis, comenzando entre las 6 y 12 h de vida), reduce la incidencia de HIV graves. Sin embargo, en el seguimiento de estos RN, no pareció cambiar su pronóstico neurológico. En nuestra unidad, se emplea este esquema decidiendo caso a caso en los RN menores de 28 semanas, en particular si requieren ventilación mecánica (aunque esta conducta es aún controversial, ver Capítulo 7: *Recién nacido menor de 1.500 g al nacer: enfoque general*). El empleo de otros fármacos no ha demostrado eficacia (Tabla 51-6).

El grupo de Neocosur realizó un modelo de predicción de factores de riesgo para aconsejar o no el uso de indometacina profiláctica. Los factores de riesgo encontrados fueron (en orden de importancia) la edad gestacional, necesidad de VM, sin corticoides posnatales, menor Apgar al minuto de vida, menor peso nacimiento, parto vaginal, sexo masculino y que evolucione con SDR. Si el modelo, al introducir los datos del paciente, predice un riesgo de mayor o igual a 17% de evolucionar con HIV severa, se sugiere dar indometacina profiláctica. (Esto se puede calcular en línea en http://www.neocosur.org/neocosur/content/neocosur-score-hic). El modelo demostró que la indometacina profiláctica benefició a

Tabla 51-6. Prevención de HIV en prematuros: medidas farmacológicas

Agente farmacológico	Mecanismo propuesto	Comentarios
Fenobarbital	Estabilizar la presión arterial y la producción de radicales libres.	En 10 estudios no se demostró superioridad, pero sí aumentó el uso de ventilación mecánica.
Pancuronio o uso de relajantes musculares	Evitar la respiración asincrónica en ventilación de los recién nacidos con estabilización secundaria de la presión arterial.	Disminuye HIV y neumotórax en prematuros ventilados por SDR, pero no se recomienda como práctica habitual.
Ethamsilato	Promueve la adhesión plaquetaria. Aumenta la estabilidad de la membrana basal capilar.	Disminuyó globalmente la HIV, pero esto no se replicó en estudio multicéntrico.
Vitamina E	Protección de la acción de los radicales libres.	Disminuye globalmente la HIV, estudios muy antiguos no controlados.
Indometacina	Promover la maduración microvascular; evita fluctuaciones bruscas de presión arterial y flujo sanguíneo cerebral.	Disminuyó la HIV Grado III-IV a la mitad en hombres < 28 semanas de EG, con mejoría en pruebas de lenguaje a los 3 y 8 años de seguimiento.
Ibuprofeno	Mejorar la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.	Sin efecto en disminuir la HIV.
Factor VIIa	Promover la formación de coágulos.	Muy experimental, con probables efectos adversos.

Figura 51-3. Riesgo estimado de HIV severa con y sin indometacina profiláctica.

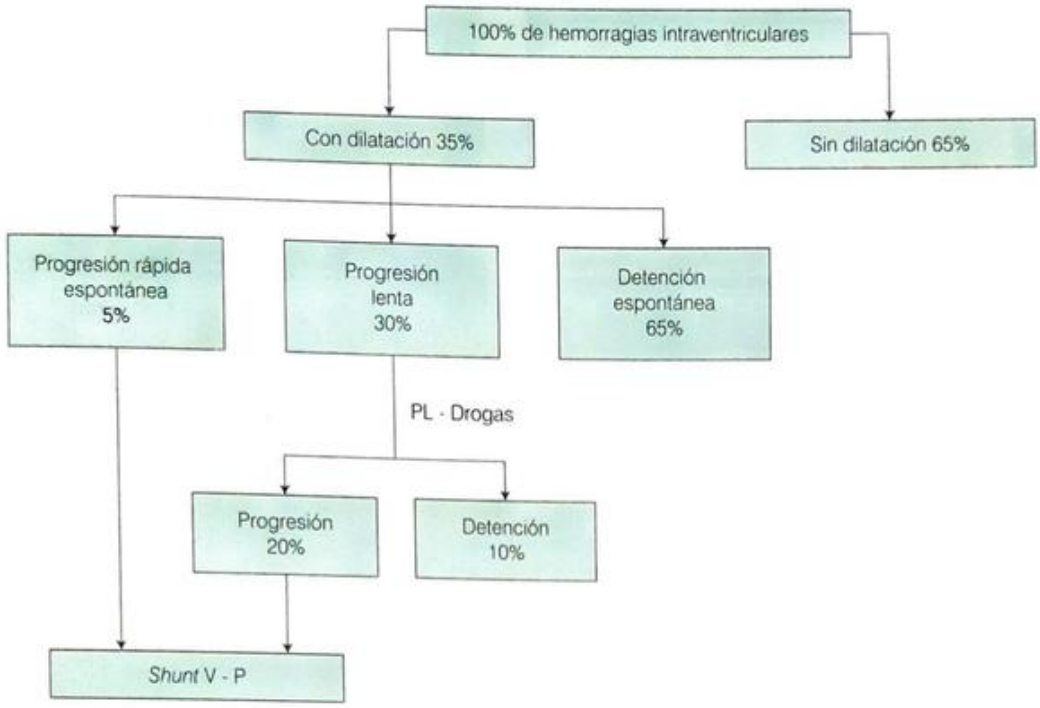


los prematuros con más factores de riesgo, representados por los quintiles 4 y 5 (Figura 51-3).

Una serie de medidas médicas y de enfermería parecen importantes en la prevención y manejo de la HIV. A saber:

- Mantener la presión de perfusión cerebral. Como el flujo sanguíneo cerebral depende de la presión arterial media, menos la presión intracraneana, se debe corregir la función cardiovascular mediante la corrección de la hipovolemia que sigue a todo sangramiento intracraneano importante y recurriendo a las drogas vasoactivas cuando así esté indicado. Sin embargo, deben evitarse los cambios bruscos en la volemia y osmolaridad.
- Corrección de la acidosis, hipoxia e hipercarbia.
- Corregir la anemia, con transfusiones administradas cuidadosamente para evitar cambios de la presión arterial.
- Evitar el descontrol térmico, del metabolismo de la glucosa y del agua a través de medidas oportunas.
- Evitar la manipulación excesiva, es decir, la aspiración de la vía aérea, hiperextensión de la cabeza y todas las medidas que alteran el flujo cerebral.

Figura 51-4. Evolución natural de la ventriculomegalia posthemorrágica.



Cuando ocurre una HIV pueden evolucionar hacia la mejoría, puede volver a sangrar o puede evolucionar a la dilatación ventricular pos hemorrágica.

Es importante conocer la evolución natural de la ventriculomegalia posthemorrágica, antes de tomar alguna medida terapéutica (Figura 51-4). En el caso de una progresión lenta sin remisión espontánea, las alternativas terapéuticas son:

- Drogas que disminuyen la producción de LCR, como la acetazolamida, han tenido un éxito parcial en su efectividad, y también para disminuir la producción de hidrocefalia posthemorrágica.
- También se han empleado agentes osmóticos, como el isosorbide y el glicerol. El primero actúa disminuyendo la producción y aumentando la absorción de líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, su efecto es solo temporal. La experiencia con glicerol (0,5 g/kg c/ 6 h y aumento a 1 g/ kg c/6 h oral, en el plazo de una semana) ha sido también contradictoria, en parte debido a que un número de casos variables regresa en forma espontánea, siendo entonces difícil la evaluación de la droga.
- Se han probado también el uso de fibrinolíticos intraventriculares sin buenos resultados.

Existen grupos que han hecho esfuerzos en encontrar la mejor fórmula para mejorar este pronóstico. Así, hoy proponen un manejo agresivo de descompresión cuando hay signos de dilatación ventricular con el fin de evitar el daño que se produce debido a la congestión venosa secundaria. Proponen realizar punción lumbar evacuadora de 10 mL/kg cuando esté la DTO en el prematuro de EBPN o el IV, o el prematuro más grande esté alterado. Se controla 51 a 72 h y si sigue sobre lo aceptable, se punciona una segunda vez. Si persiste alterado al tercer control tendría indicación de colocación de válvula subgaleal o un reservorio preferentemente, para seguir puncionando según evolución. El objetivo de este enfrentamiento es disminuir la muerte, discapacidad severa y necesidad de instalación de un drenaje ventrículo peritoneal definitivo. Con las experiencias publicadas hasta el momento no se ha podido demostrar superioridad al realizar estas intervenciones, pero puede deberse a la diversidad de los pacientes reportados, en su mayoría como estudios descriptivos o cohortes retrospectivas. Actualmente, se está realizando un estudio multicéntrico que pretende responder esta interrogante.

Se ha usado el aEEG para detectar cuando es necesario intervenir en el caso de las dilataciones ventriculares. Una disminución del voltaje del aEEG estría avisando que el flujo cerebral está disminuido a causa de la dilatación (Figura 51-5).

Pronóstico. Ha ido mejorando a través de los años en relación con una mejoría en la terapia de sostén de estos prematuros. El pronóstico de supervivencia inmediato estaría dado por la severidad de la HIV. En los casos leves (Grados I-II) la letalidad es prácticamente 0 y solo el 10% de los casos presenta dilatación ventricular progresiva. En HIV moderadas (Grado III), fallecen entre el 5% y el 15% de los casos, con una incidencia de dilatación del 15% al 25%. En las HIV severas (Grado IV), la mortalidad es alta (50% a 65%) y la dilatación ventricular es casi la regla (65% al 100% de los casos). Entre el 5% y el 10% de los prematuros con HIV Grado III-IV sufren convulsiones. Los nacidos prematuramente con HIV Grado

Figura 51-5. Disminución de voltaje progresiva del aEEG en prematuro 25 sem con HIV severa al día 2 y luego al día 4 de vida.

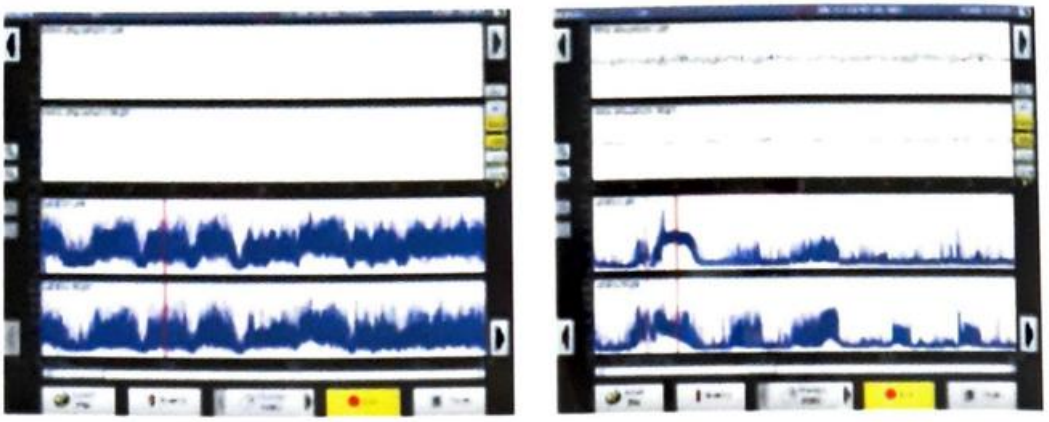


Figura 51-6. TC corte coronal muestra hemorragia intraventricular masiva en RNT infectado, con alteración de pruebas de coagulación, SDR severo, muy hipóxico y con requerimiento alto de drogas vasoactivas. Ingresa a ECMO con IO de 100. 24 horas más tarde se detecta sangrado.

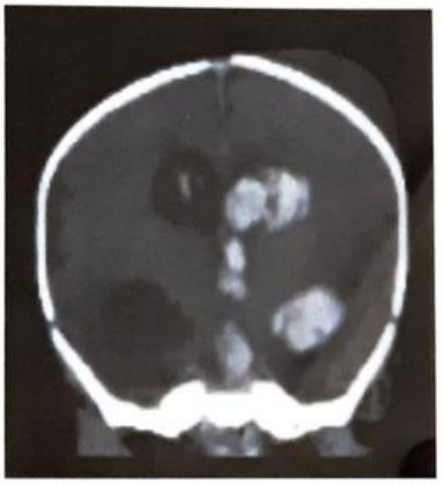


Figura 51-7. Ecografía corte sagital muestra leucomalacia periventricular. Imágenes multiquísticas sobre el ventrículo lateral derecho.

III-IV tienen alto riesgo de padecer parálisis cerebral y retraso mental, los niños con HIV Grado I-II también corren riesgo de desarrollarse con discapacidad. Pero el evolucionar con hidrocefalia posthemorrágico o LPV son marcadores de mal pronóstico a largo plazo.

Hemorragia intraventricular en el recién nacido de término

Aun cuando la HIV es una complicación preferentemente del prematuro, este tipo de hemorragia ha sido claramente documentada en el RNT. Las lesiones son generalmente intraparenquimatosas o intraventriculares cuando el origen es el cuerpo coroideo. Las causas son traumatismos del parto, trastornos hemorragíparos, trombocitopenia, trombosis hemorrágicas, aneurismas, fístulas arteriovenosas, coartación de la aorta y RN sometidos a ECMO. La sintomatología es generalmente de convulsiones y compromiso del sensorio. El diagnóstico se confirma con la TC o la RM (Figura 51-6).

LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

Es una lesión necrótica intraparenquimatosa que compromete a la sustancia blanca. Tiene una distribución característica comprometiendo principalmente los ángulos externos, de los cuernos anteriores de los ventrículos laterales y la zona del trígono en los cuernos occipitales. La incidencia varía según el grado de sobrevida de los prematuros, del 6% en los que sobreviven menos de 6 días hasta el 60% en las autopsias de los que sobreviven más de 6 días. También es más frecuente en los pacientes que han sido sometidos a VM. En un estudio de RN prematuros, que fallecieron después de VM prolongada, el 60% tenía lesiones necróticas de la

sustancia blanca en la autopsia. Las lesiones se producen como consecuencia de un accidente hipóxico-isquémico que lleva a necrosis y vacuolización de la sustancia blanca comprometiendo haces piramidales. También se postula que sea un fenómeno inflamatorio, ya que es más frecuente en partos prematuros relacionados con ruptura prematura de membranas y corioamnionitis. Estudios experimentales corroboran esta hipótesis demostrando una mayor concentración de citocinas proinflamatorias (interleucinas-6 y factor de necrosis tumoral) en cerebros de prematuros que han fallecido con LPV. El diagnóstico es ecográfico y puede hacerse en los primeros días de vida cuando la lesión ha ocurrido *in utero*, y en la tercera semana de vida cuando la lesión es posnatal, por lo tanto, una ecografía en esa época es fundamental para pesquisarla. La presencia de leucomalacia periventricular (LPV) es un signo de mal pronóstico, está fuertemente correlacionada con parálisis cerebral espástica y pérdida de la agudeza visual. La magnitud y extensión de las lesiones de la sustancia blanca influyen en el porcentaje de secuelas. Signos de mal pronóstico son quistes de más de 5 cm y aquellos de extensión bilateral y múltiple, los que se asocian con el 88% de parálisis cerebral.

El estudio sistemático y precoz del cerebro con RM ha permitido detectar lesiones puntiformes de la sustancia blanca, anormalidades de los ganglios basales y núcleos de la base y dilatación de los ventrículos laterales, que pueden estar presentes al nacer o desarrollarse tardíamente. El significado pronóstico de estas lesiones es variable y depende de su asociación con lesiones parenquimatosas hemorrágicas (Figura 51-7).

BIBLIOGRAFÍA

Ancel PY, Livinec F Larroque B *et al.* Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: The EPIPAGE cohort study. Pediatrics 2006; 117:828-835.

Back SA, Rivkees SA. Emerging concepts in periventricular white matter injury. Semin Perinatol 2004; 28:405-414.

Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. Clin Perinatol 2014; 41(1):47-67.

Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M *et al.* Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. Pediatrics 2014; 133(1):55-62.

Brouwer MJ, de Vries LS, Kersbergen KJ *et al.* Effects of posthemorrhagic ventricular dilatation in the preterm infant on brain volumes and white matter diffusion variables at Term-Equivalent Age. J Pediatr 2016; 168:41-49.

Cherian S, Whitelaw A, Thoresen M, Love S. The pathogenesis of neonatal posthemorrhagic hydrocephalus. Brain Pathol 2004; 14:305-11.

Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ *et al.* Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. Pediatrics 2006; 118:536-51.

Fabres J, Carlo WA, Phillips V *et al.* Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. Pediatrics 2007; 119(2):299-305.

Fogarty M, Osborn DA, Askie L *et al.* Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2018; 218(1):1-18.

Gradnitzer E, Urlesberger B, Maurer U, Riccabona M, Müller W. Cerebral hemorrhage in term newborn infants--an analysis of 10 years (1989-1999). Wien Med Wochenschr 2002; 152:9-13.

Hansen A, Leviton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. The Developmental Epidemiology Network Investigators. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:997-06.

Hübner ME, Ramírez R, Burgos J, Domínguez A, Tapia JL. Mode of delivery and antenatal steroids and their association with survival and severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. J Perinatol 2016; 36:832-36.

Ingram MC, Huguenard AL, Miller BA, Chern JJ. Poor correlation between head circumference and cranial ultrasound findings in premature infants with intraventricular hemorrhage. J Neurosurg Pediatr 2014; 14(2):184-89.

Joseph R, O'Shea T, Allred E *et al*, for the ELGAN Study Investigators. Neurocognitive and Academic Outcomes at Age 10 Years of Extremely Preterm Newborns. Pediatrics 2016; 37(4):33-40.

Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K *et al.* Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? Pediatrics 2007; 120(3):584-93.

Linder N, Haskin O, Levit O *et al.* Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: A retrospective case-control study. Pediatrics 2003; 111(5 Pt 1):e590-595.

Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L *et al*, and the Neocosur Neonatal Network. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. J Perinatol 2014; (34):43-51.

McCrea H, Ment L. The diagnosis, management and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. Clin Perinatol 2008; 35(4):777-vii.

Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA *et al.* Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. J Pediatr 1994; 124:951-55.

Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: a meta-analysis. Pediatrics 2015; 136(6):1132-43.

Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1.500 gm. J Pediatr 1978; 92:529-34.

Rabe H, Díaz-Rossello JL Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012: CD003251. DOI: 10.1002/14651858.CD003251.pub3.

Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischemic perinatal stroke: Summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics 2007; 120(3):609-16.

Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S *et al.* Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. Lancet 2004; 363:846-51.

Whitelaw A. Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2001: CD001691.

Whitelaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2001: CD000216.

Whitelaw A, Kennedy CR, Brion LP. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. Cochrane Database Syst Rev. 2001: CD002270.

Wright LL, Horbar JD, Gunkel H *et al.* Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:263-69.

Whitelaw A, Lee-Kelland R. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 6; 4:CD000216.

LESIONES FRECUENTES Y ESPECÍFICAS DEL CEREBRO DEL RECIÉN NACIDO

52

P. Toso M. • M. Hernández Ch. • J. P. Cruz Q.

El recién nacido de término (RNT) puede evolucionar con compromiso neurológico por múltiples causas. Se debe sospechar la afectación del sistema nervioso central cuando hay un compromiso de conciencia o cualquier alteración al examen neurológico. También se debe sospechar alteración cuando el paciente ha estado grave, ya sea con hipoxia severa, compromiso hemodinámico o infecciones bacterianas o virales importantes. En la sospecha de malformaciones cerebrales, un signo importante son las dismorfias faciales.

El compromiso neurológico del RNT puede deberse principalmente a:

- Encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Encefalopatías metabólicas (hipoglicemia, bilirrubínica, desórdenes metabólicos congénitos, enfermedades degenerativas del cerebro).
- Encefalopatías infecciosas (virales, bacterianas, parasitarias y por hongos).
- Malformaciones congénitas, sindromáticas o aisladas.
- Accidentes vasculares cerebrales.
- Hemorragias cerebrales (asociadas o no con trauma obstétrico).
- Lesiones intracraneanas con efecto de masa (tumores cerebrales o malformaciones de la vena de Galeno).
- Alteraciones neuromusculares.
- Efectos del uso de medicamentos y/o drogas en la madre.

En todas estas condiciones es importante evaluar el compromiso del sistema nervioso. El examen clínico siempre es cardinal, aunque existe mucha dificultad en su ponderación, sobre todo cuando el paciente está pasando por el período agudo de la enfermedad, en que frecuentemente puede, además, estar recibiendo otros medicamentos que afectan la evaluación clínica como sedantes y anticonvulsivantes.

En la evaluación funcional del sistema nervioso se usan otras herramientas como la electroencefalografía estándar y de amplitud integrada, la espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS), los potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales, y tomografía con emisión de positrones, entre otros. En muchos casos, se realiza un estudio de líquido céfalo raquídeo que da información importante para el clínico, incluso, etiológica en los estudios de compromiso infeccioso del sistema nervioso central de origen pre o posnatal. Pero el método usado para diagnosticar la magnitud y características del compromiso cerebral son los estudios por neuroimágenes.

ESTUDIO DE IMÁGENES

El método elegido para el estudio de las lesiones cerebrales en el RNT dependerá del estado clínico del paciente, de la urgencia vital de realizar algunos diagnósticos y de la necesidad de establecer pronóstico, entre otros.

Figura 52-1. A y B: ecografías cerebrales que demuestran hematoma intracerebral. En C, TC muestra que el hematoma traspasa línea media y desplaza estructuras.

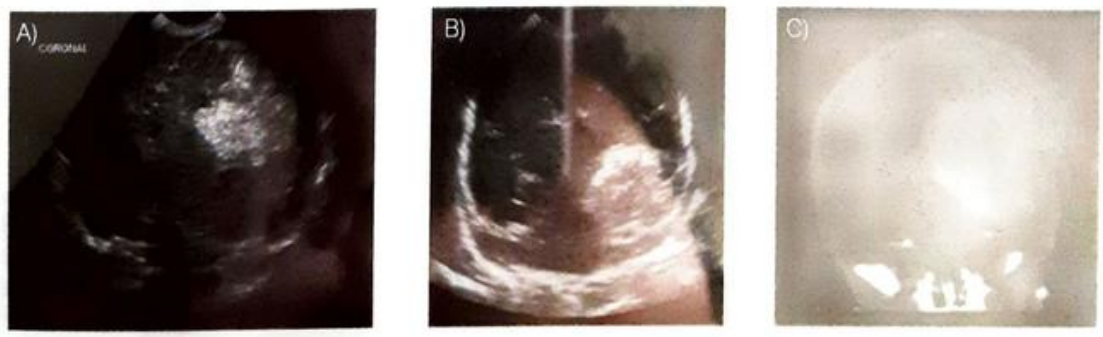
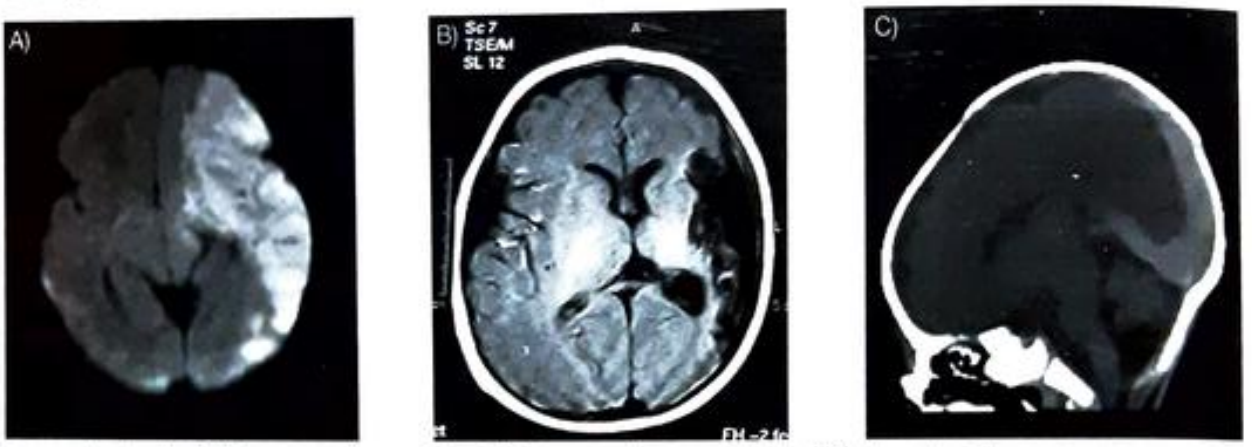
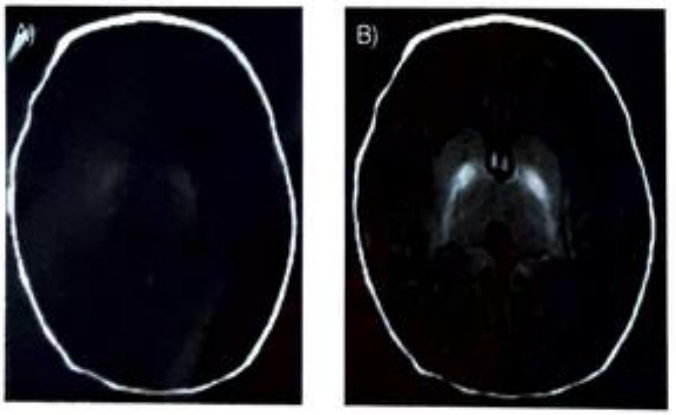


Figura 52-2. Tipos de AVE isquémicos perinatales. A) infarto arterial neonatal sintomático. RN término. Apgar 9-10. al 2do día de vida crisis convulsiva y *status* epiléptico. RM (DW técnica de difusión) al 3er día vida muestra extenso infarto ACM izquierda. Evoluciona con hemiparesia espástica izquierda, epilepsia refractaria y retraso cognitivo. B) Lactante de 6 meses, sin antecedentes, Apgar 9-9, debuta a los 6 meses con síndrome de West y hemiparesia leve izquierda al examen físico, la RM muestra zona de encefalomalacia focal, secuela de AVE presumiblemente perinatal. c) RM muestra hiperdensidad espontánea, correspondiente a trombosis de senos venosos. RNT AEG 38 semanas, cardiopatía congénita (hipoplasia corazón izquierdo de diagnóstico prenatal) Apgar 8-9, al 4to día de vida se realiza septotomía auricular y colocación stent. Evoluciona inestable hemodinámicamente. La TC del día 20 de vida muestra TSV superficial y profundo e infartos venosos hemorrágicos.



ACM = arteria cerebral media, RM = resonancia magnética, TC = tomografía computarizada TSV = trombosis de senos venosos.

Figura 52-3. A: RM muestra lesiones bilaterales de ganglios basales (globo pálido) en T1 secundarias a impregnación por bilirrubina en RNT GEG con incompatibilidad ABO, alcanzando bilirrubina de 40 mg/dL. B: secuencia FLAIR a los 12 días de vida muestra hiperintensidad en ganglios basales.



RM = resonancia magnética; RNT = recién nacido de término; GEG = grande edad gestacional.

La ecografía cerebral mantiene su vigencia por tratarse de un examen no invasivo y de bajo costo, que puede realizarse al lado de la cama del paciente en forma seriada. Es operador dependiente y tiene buena sensibilidad para lesiones ubicadas centralmente en el cerebro, pudiendo subdiagnosticar las ubicadas más periféricamente (Figura 52-1). Asociar esta técnica con Doppler de arterias cerebrales, nos puede dar una idea del compromiso hemodinámico del cerebro neonatal, con un alto valor predictivo para pronóstico.

La **tomografía computarizada** (TC) de cerebro hoy se evita, primero por su baja resolución por contraste a causa de la poca mielinización del cerebro neonatal que se traduce en un mayor contenido de agua. Segundo, la irradiación producida por este examen tiene un rol potencial en el aumento de la tasa de tumores malignos, directamente relacionado con la menor edad de la exposición y de la magnitud de esta, teniendo las mujeres más riesgo. Se reserva su uso para pacientes muy graves, que requieran tener una aproximación diagnóstica rápida y con urgencia vital, por ejemplo, hemorragias intracraneanas que puedan requerir intervención quirúrgica de urgencia, pacientes en ECMO en los cuales se sospeche hemorragia intracerebral masiva o infartos importantes (Figura 52-2), en quienes está contraindicada la resonancia magnética.

La técnica de imágenes de mejor resolución espacial y, por contraste, es hoy la **resonancia magnética** (RM). Si bien en RN es mucho menos precisa, por las mismas razones de la tomografía, la combinación de secuencias usadas entrega información, tanto anatómica como fisiológica, sobre el parénquima cerebral. Así, las secuencias T1 y T2 se prefieren para la visualización de la sustancia gris y blanca, respectivamente. En T1 y T2 solo se ven lesiones ya consolidadas como malformaciones congénitas, hemorragias masivas (Figura 52-2). En las noxas de origen hipóxico o metabólico no siempre pueden verse de inmediato las lesiones definitivas. Existen diversas secuencias de difusión (FLAIR, ADC, etc.), pero en el RN se ajustan los parámetros para mejorar la sensibilidad y especificidad en las lesiones hipóxicas, a esto se le ha llamado

Figura 52-4. A: secuencia T1 muestra alteración del patrón de mielinización de los ganglios basales y aumento de la señal. B: secuencia de difusión neonatal muestra hiperintensidad de la señal en núcleos basales e hipointensidad en sustancia blanca frontal.

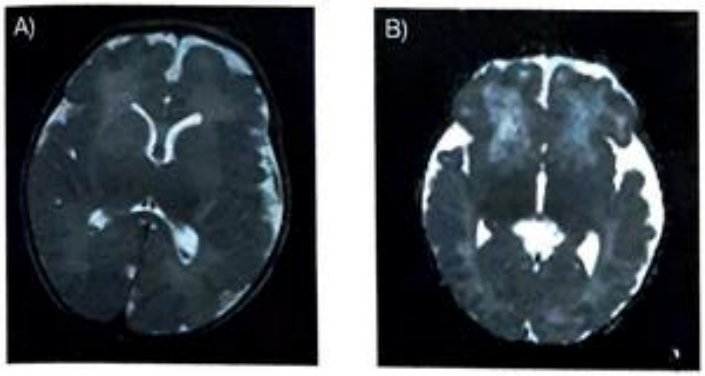
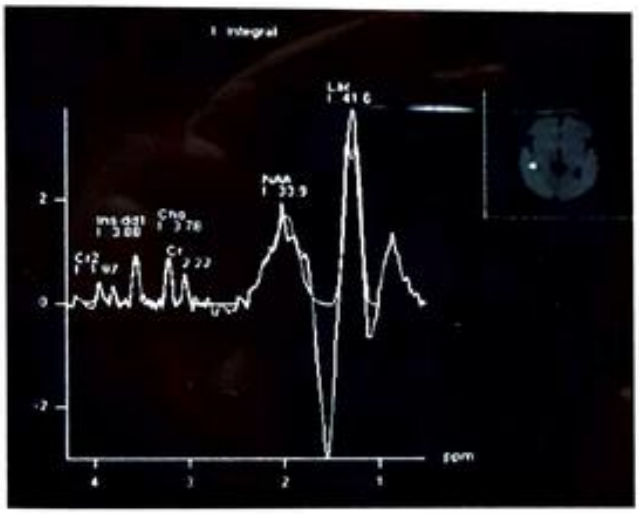


Figura 52-5. Espectroscopía muestra aparición de un *peak* anormal en ganglios basales correspondiente a lactato.



Cr2= creatina; Cho=colina; NAA= n-acetil-aspartato; Lac= lactato.

difusión neonatal. La secuencia de difusión destaca la inflamación, lo que se puede ver por aumento de la señal de la zona inflamada, en tonos blancos o grises, según el equipo usado (ver Figura 52-4). Además, permite calcular temporalidad de la noxa, dado que la señal se ve más intensamente al cuarto día de evolución y desaparece a la vista al séptimo, por un mecanismo de pseudonormalización dado la falta de mielinización de los cerebros inmaduros.

Otra secuencia usada es la espectroscopia. Esta detecta protones, lo que se relaciona con la presencia de moléculas en cada zona del cerebro. Existen patrones de espectros según la edad posnatal y zona cerebral estudiada. Cuando aparece un *peak* de lactato en ganglios basales, podemos decir que en esa zona hubo metabolismo anaerobio (Figura 52-5). Esto se puede correlacionar con el antecedente clínico de asfixia perinatal y si el paciente cursó con encefalopatía, podríamos decir que hubo un componente hipóxico-isquémico en su origen. En las encefalopatías metabólicas se pueden ver *peaks* de los aminoácidos limitantes y con esto facilitar el diagnóstico etiológico.

La RM es de alto costo, requiere un tiempo de una hora o más para realizar el estudio completo, y precisa de neuroradiólogos especializados para su interpretación. Se han desarrollado protocolos abreviados de 20 a 30 minutos y existen métodos para evitar anestesiar al RN para realizar este examen. De preferencia se programan posalimentación y bien contenidos, con uso de tapones en el conducto auricular externo, incluso evitando la sedación. Existen algunas contraindicaciones para realizar RM, como son el ser portador de algún dispositivo metálico, lo cual es infrecuente en el período neonatal. Si el RN es portador de un marcapaso cardíaco, es posible realizar la RM y luego reprogramar el marcapaso. Una contraindicación relativa es que en los pacientes más graves, que están ventilados y siendo apoyados con múltiples medicamentos y/o drogas, la factibilidad de realizar el examen puede estar limitada porque necesitan entrar a la sala de RM con ventiladores, monitores y equipos especiales que no sean afectados ni alteren la acción magnética del resonador.

A continuación, comentaremos algunas características de las lesiones cerebrales más frecuentes en el RNT.

ACCIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) ISQUÉMICO PERINATAL

El AVE isquémico perinatal no es una entidad infrecuente, tiene una incidencia estimada de 67 por 100.000 nacidos vivos en Canadá o 1 por cada 2.300 a 5.000 nacimientos en EE. UU., constituyendo el segundo período de la vida de mayor incidencia de AVE después de etapa de adulto mayor. El AVE perinatal está emergiendo como una causa común de discapacidad neurológica a largo plazo, discapacidad amplificada por edad de ocurrencia y años de calidad de vida perdidos. La discapacidad puede ser motora (parálisis cerebral), déficit cognitivo y epilepsia. El AVE perinatal causa el 30% de las parálisis cerebrales hemipléjicas de los recién nacidos de término o pretérmino tardío, constituyendo la primera causa conocida de parálisis cerebral en la infancia.

El AVE isquémico perinatal se define como un grupo de condiciones heterogéneas, en la cual hay disrupción focal del flujo sanguíneo cerebral secundario a una trombosis o embolia arterial o venosa que ocurre entre la semana 20 de gestación hasta el día 28 posnatal, confirmada por neuroimágenes o estudio neuropatológico.

Hay 3 variables que definen los distintos tipos de AVE perinatal:

1. **Presencia de síntomas neonatales.** Permite clasificarlos como sintomáticos o asintomáticos. Aproximadamente, el 50% de los AVE perinatales son sintomáticos.
2. **Etapa de desarrollo al momento del AVE:**
   - **Fetal:** diagnosticado prenatalmente con ecografía o resonancia magnética.

- **Neonatal**: diagnosticado entre el nacimiento y 28 días de vida.
- **Presumiblemente perinatal**: AVE diagnosticado en la infancia, pero cuyas lesiones presuntamente ocurrieron en etapas cercanas al parto (20ma semana de gestación y 28 días de vida).

3. **Vaso sanguíneo afectado:** AVE isquémico arterial o AVE isquémico venoso (trombosis de senos venosos).

AVE AGUDO SINTOMÁTICO

AVE arterial. En el AVE arterial neonatal agudo sintomático, los síntomas se inician en la primera semana de vida. El 72% de los casos tienen convulsiones, el 63% presenta alteraciones neurológicas difusas (hipotonía, alteración del nivel de consciencia) y el 38% debuta con signos focales como hemiparesia. Las alteraciones sistémicas como trastornos respiratorios o dificultades alimentarias se ven entre el 26% y el 24% de los casos (Figura 52-2).

Las arterias predominantemente afectadas son de circulación anterior y de ellas la arteria cerebral media (ACM) (ver Figura 52-2). En el 70% y 80% de los casos se afecta el hemisferio izquierdo y en el 30% de los casos hay compromiso multifocal.

En cuanto a factores de riesgo para AVE, se mencionan factores maternos, fetales y del parto considerándose una patología multifactorial. Entre los factores maternos el *International Pediatric Stroke Study* (IPSS) en su estudio multicéntrico de 248 RN afectados, menciona la hipertensión del embarazo o preeclampsia en el 10%, como factor perinatal la presencia de meconio en el 23% y parto prolongado en el 22%. En el 40% de los casos hubo asociación con una enfermedad aguda sistémica. En raras ocasiones se menciona la asfixia perinatal.

AVE venoso o trombosis de seno venoso neonatal. Igualmente presenta convulsiones con una historia de encefalopatía de mayor duración. La RM muestra edema venoso o un infarto hemorrágico (Figura 52-2A) El sistema venoso superficial es el más frecuentemente afectado. Tanto el AVE arterial como el venoso son frecuentes en el RN de término, pero también pueden presentarse en prematuros.

En contraste a lo descrito previamente, hay otro 50% de AVE isquémico asintomáticos en el período perinatal y se les llama presumiblemente perinatales. Son lactantes menores de 1 año que tiene una asimetría en el uso de las manos entre los 3 y 4 meses, una crisis epiléptica no provocada o un retraso psicomotor, cuya RM posterior informa una secuela de un AVE antiguo (Figura 52-2B).

LESIONES ESPECÍFICAS DE GANGLIOS BASALES EN RNT

Los ganglios basales (GB), junto al tálamo, son áreas del cerebro con vulnerabilidad selectiva a la privación aguda de oxígeno o glucosa por su alta tasa metabólica, demandas de energías, aumento de la concentración de receptores de glutamato y activa participación en la mielinización. El daño en ganglios basales está relacionado con una gran variedad de secuelas, como la parálisis cerebral diskinética, trastorno de conducta y lenguaje. La RM cerebral y los estudios neuropatológicos han demostrado patrones selectivos de lesiones en los ganglios basales en RN como el *kernícterus*, la asfixia perinatal aguda total y ciertas encefalopatías metabólicas.

KERNÍCTERUS NEONATAL

En el período neonatal, la bilirrubina sérica es predominantemente no conjugada (BNC) y soluble en membranas lipídicas como la barrera hematoencefálica. La hiperbilirrubinemia está presente en el 50% y 80% de los RN durante el período neonatal (ver Capítulo 57: *Hiperbilirrubinemia neonatal*). Puede llevar a daño neurológico permanente cuando los niveles superan los niveles de riesgo (generalmente > 20 mg/dL), con una severidad variable desde daños asociados con hiperbilirrubinemia hasta el *kernícterus*. La neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia compromete los GB y selectivamente globo pálido y núcleo subtalámico.

El daño agudo por bilirrubina en el período neonatal se reconoce como encefalopatía aguda por bilirrubina. Esta encefalopatía se ha dividido en tres etapas. La fase inicial y reversible destaca por ictericia relacionado con letargia, hipotonía, mala succión y llanto agudo. Sin tratamiento se llega a la fase intermedia con profundización del compromiso de conciencia (estupor) e hipertonía. En la fase avanzada llega al coma, con hipertonía severa (opistótonos y retrocolis) y/o convulsiones. Las fases intermedia y avanzada pueden causar mortalidad en el 10% y *kernícterus* hasta en el 70%.

El *kernícterus* se caracteriza por parálisis cerebral extrapiramidal, hipoacusia sensorioneural, trastornos de la mirada y displasia del esmalte dental. La RM de encéfalo describe aumento de señal de globos pálidos y núcleo subtalámico (Figura 52-3), lo que en la autopsia se observa como tinción amarilla de estos núcleos. Otras regiones afectadas son el cerebelo (células de Purkinje, *vermis*), el núcleo dentado, el cuarto ventrículo y regiones hipocampales. También hay anomalías del tronco cerebral que se correlacionan con los trastornos de auditivos y las alteraciones de la mirada vertical. Las lesiones presentan evolutividad y cambian según el desarrollo cerebral. En Chile, el alta precoz de los RN alrededor de las 48 horas es una práctica habitual en los servicios de Neonatología y algunos niños desarrollan hiperbilirrubinemia importante posterior al alta. Se han reportado algunos casos de *kernícterus* en RN de término, por lo que es muy importante evaluar sus factores de riesgo y citarlos precozmente a control a aquellos con riesgo.

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA (EHI)

La asfixia neonatal es frecuente en países en desarrollo. Según la severidad y tiempo de la injuria, la asfixia puede ser la asfixia clásica parcial o prolongada, que es la más frecuente o la asfixia casi total (ver también Capítulo 12: *Asfixia perinatal*).

En la forma clásica, después de la injuria aguda hay un período latente de 6 a 36 h antes de los signos de EHI. En esta forma de asfixia el flujo sanguíneo alcanza a redistribuirse desde órganos no cerebrales (renal, pulmonar, gastrointestinal) a cerebro y desde los hemisferios cerebrales a ganglios basales (GB), tálamo y troncoencéfalo, respetando la jerarquía de demandas metabólicas. Posterior a este período, aparecen los signos de encefalopatía como convulsiones, necesidad de apoyo ventilatorio, hipotonía y alteración reflejos de sobrevida. La evidencia de excitabilidad neuronal dada por las convulsiones y la alteración electroencefalográfica nos permite clasificar la severidad del daño neuronal.

La asfixia "casi total" aguda se produce después de un breve período de intensa asfixia (como ocurre en el prolapso o nudo verdadero de cordón y desprendimiento total de placenta normo inserta) que provoca anoxia e hipovolemia aguda total. No hay tiempo para la redistribución sanguínea y, aún sin daño de otros parénquimas extracerebrales y otras regiones encefálicas, hay daño de ganglios basales (núcleo ventrolateral del tálamo y dorsal del putamen) y corteza cerebral perirolándica (Figura 52-4). Los RN con este tipo de asfixia desarrollan una parálisis cerebral extrapiramidal discapacitante, pero muchas veces con un coeficiente intelectual conservado).

BIBLIOGRAFÍA

Bekiesinska-Figatowska M, Mierzewska H, Jurkiewicz E. Basal ganglia lesions in children and adults. Eur J Radiol 2013; 82(5):837-49.

Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. Semin Perinatol 2006; 30(2):89-97.

Coskun A, Yikilmaz A, Kumandas S *et al.* Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MR imaging in acute kernicterus: is it common or rare? Eur Radiol 2005; 15(6):1263-67.

Charon V *et al.* Early MRI in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with hypothermia: Prognostic role at 2-year follow-up. Europ J Radiol 2016; 85(7):1366-74.

Cheong JL, Cowan FM. Neonatal arterial ischaemic stroke: obstetric issues. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14(5):267-71.

Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE *et al.* Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. Pediatrics 2015; 135(5):e1220-28.

Hernández CH M, Schmidt C MI, Huete LI. Kernicterus (bilirubin encephalopathy): Case reports. Rev Chil Pediatr 2013; 84(6):659-66.

Hossain MA. Hypoxic-ischemic injury in neonatal brain: involvement of a novel neuronal molecule in neuronal cell death and potential target for neuroprotection. Int J Dev Neurosci 2008; 26(1):93-101.

Hyman CB, Keaster J, Hanson V *et al.* CNS abnormalities after neonatal hemolytic disease or hyperbilirubinemia. A prospective study of 405 patients. Am J Dis Child 1969; 117(4):395-405.

Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T *et al.* Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: The international pediatric stroke study. Pediatrics 2011; 128(6):e1402-e1410.

Kirton A, deVeber G. Advances in Perinatal Ischemic Stroke. Pediatr Neurol 2009; 40(3):205-214.

Li D, Hodge J, Wei XC, Kirton A. Reduced ipsilesional cortical volumes in fetal periventricular venous infarction. Stroke 2012; 43(5):1404-07.

Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK, NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics 2007; 120(3):609-16.

Waldrop JB, Anderson CK, Brandon DH. Guideline-Based Educational Intervention to Decrease the Risk for Readmission of Newborns with Severe Hyperbilirubinemia. Journal of Pediatric Health Care 2013; 27(1):41-50.

Winter JD, Lee DS, Hung RM *et al.* Apparent diffusion coefficient pseudonormalization time in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Neurol 2007; 37(4):255-62.

ATENCIÓN TEMPRANA

A. Núñez F. • B. Río B.

53

La atención temprana (AT) es el conjunto de intervenciones dirigidas a niños desde el período de recién nacido (RN) hasta los 6 años, a su familia y el entorno. Tiene por objetivo principal dar respuesta oportuna a las necesidades transitorias y/o permanentes que presentan niños con trastorno en su desarrollo o que tienen riesgo de presentarlo. También se denomina RN de riesgo a aquel que por sus antecedentes prenatales, perinatales o posnatales puede presentar anomalías en su desarrollo motor, sensorial, cognitivo o conductual, pudiendo ser estas transitorias o definitivas.

Las intervenciones en atención temprana contemplan la globalidad del niño y han de ser planificadas por un equipo de profesionales multidisciplinario que incluya: médico, terapeuta ocupacional, educadora, fonoaudiólogo, kinesiólogo, psicomotricista, psicólogo, entre otros; los que tienen que contar con orientación interdisciplinar o transdisciplinar.

Estas intervenciones se deben realizar respetando siempre el calendario de maduración del RN dentro de un contexto hospitalario en las unidades de Neonatología y luego en el seguimiento ambulatorio.

Con los conocimientos sobre la plasticidad neural y sus bases biológicas, se impulsa la atención temprana mediante el seguimiento de los niños considerados de riesgo y tratamiento de los que presentan alteraciones en el desarrollo.

En este grupo se incluyen los RN de pretérmino (RNPreT) los que son candidatos importantes de la población general a ser intervenida, debido a su inmadurez y riesgos asociados a esta. Distintos estudios de seguimiento describen que los RN prematuros de muy bajo peso al nacer presentan dificultades en su desarrollo como retrasos de desarrollo psicomotor, trastornos transitorios del control motor, problemas en aprendizaje, problemas sensoriales y/o conductuales, lo cual hace necesaria una intervención oportuna y especializada. En los últimos años han ido en aumento las publicaciones respecto al desempeño psicomotor y académico de los RNPreT. La mayoría de ellos señala que presentan prevalencias de déficit en su desarrollo (psicomotor) y dificultades de aprendizaje con un mayor compromiso en el área cognitiva. Parecería que el riesgo es inversamente proporcional a la EG, alcanzando un nadir a las 39 semanas, al igual que se ha reportado en relación con la morbilidad general.

Las diferencias en el desarrollo y rendimiento de los RNPreT en comparación con los RNT tienen su base fisiológica. Se ha demostrado que el cerebro completa su crecimiento y desarrollo después de las 38 semanas de gestación. Se plantea, entonces, que podría ser la exposición de un cerebro inmaduro a las noxas del ambiente extrauterino, lo que podría desencadenar una menor organización neuronal, desencadenando las consecuencias mencionadas a nivel de desarrollo, aprendizaje y comportamiento en ellos.

Una estimulación terapéutica temprana enmarcada dentro de la atención global del RNPreT, favorecería que el niño exprese su mayor potencial, permitiendo detectar y prevenir tempranamente alteraciones en el desarrollo. Así como también favorecer el ajuste parental y las conductas de apego (frente a lo que implica para los padres el tener un hijo prematuro). La efectividad de estas estrategias es mayor cuando se inicia en los primeros meses de vida, período de gran plasticidad en el sistema nervioso central.

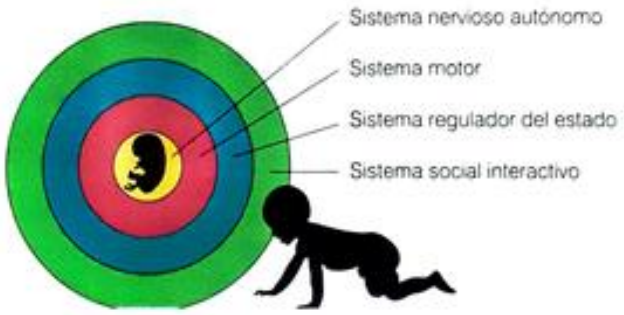
Por lo tanto, la apuesta de la AT por medio de la estimulación apunta a optimizar esta plasticidad del sistema nervioso, en que si bien los signos y síntomas de alteraciones del desarrollo no siempre se habrán manifestado a edades muy tempranas, la plasticidad ya estará ejerciendo su impacto moldeando la trama nerviosa y generando una impronta favorable para su desarrollo.

ETAPAS DE INTERVENCIÓN

Fase hospitalaria

Durante la hospitalización del RN críticamente enfermo se crea en los padres un importante estrés ante la incertidumbre del futuro de su hijo; inicialmente la preocupación es por la supervivencia y más tarde por las posibles secuelas. Superados los problemas clínicos del niño y antes de ser dado de alta, se debe realizar una evaluación neurológica y una estimación de su competencia neurológica.

Figura 53-1. Organización neuroconductual del neonato



Dentro de las Unidades de Neonatología la base de las intervenciones en atención temprana se fundamenta en la Teoría o Modelo Sinactivo (desarrollo neuroconductual), respetando el paso del niño por este calendario de maduración de manera cronológica. Este modelo proporciona un marco para comprender la conducta de los prematuros e interpretarla de acuerdo a cinco sistemas de funcionamiento (Figura 53-1):

1. **Autonómico**: evalúa el color de la piel, la frecuencia cardíaca y el patrón respiratorio.
2. **Motor**: evalúa el tono muscular, motilidad espontánea y postura.
3. **Estado**: categoriza el nivel del sistema nervioso central en cuanto a vigilia, alerta-sueño, despertar-llanto (según los estados descritos por Brazelton), demostrando la madurez y modulación de sus estados y patrones de transición de uno a otro.
4. **Atención-interacción**: capacidad de un niño para interactuar con el medio.
5. **Autorregulación**: valora los esfuerzos del niño para conseguir el balance con los otros subsistemas.

Durante la exploración hay que prestar especial atención al estado de vigilia-alerta, de comunicación (relación con el entorno y personas); fijación y seguimiento visual; nivel de actividad motriz: motilidad espontánea, dirigida y/o provocada, automatismos de marcha, volteo y reptación y la calidad de los esquemas y patrones motores junto con la movilización pasiva y la valoración de las longitudes musculares: exámenes que pondrán a prueba la integridad del sistema nervioso del niño.

Recientes investigaciones de Prechtl *et al* y su grupo, sobre la observación de la motilidad espontánea, permiten realizar una estimación observacional del estado neurológico del RN sin hacer grandes maniobras. Esta metodología ha mostrado una correlación bastante fiable en cuanto al pronóstico del niño a los dos años de edad.

La permanencia prolongada en la Unidad Neonatal y la presencia de algunas patologías puede influir en la evolución del niño y su posterior desarrollo, por lo que la intervención durante el período de hospitalización y posteriormente en el hogar es de especial interés. Las principales alteraciones van a estar relacionadas con los problemas respiratorios, ortopédicos, de organización postural y sensoriales que pueden repercutir de forma directa en el desarrollo psicomotor del niño. Cuando la situación del RN lo permita se iniciará la intervención en el hospital y continuará con seguimiento ambulatorio cuando se proceda al alta hospitalaria; para ello la familia recibirá la adecuada instrucción en el manejo y control del niño/a.

Dependiendo de una correcta evaluación, que considera una adecuada observación, escucha y respeto por este calendario de maduración del niño, será el tipo de estimulación con la cuál realizaremos nuestra intervención (cómo y cuándo). Es decir, en una primera etapa del niño recién nacido prematuro en que está madurando su sistema autonómico, el tipo de estimulación será protectora, al igual que en su segunda fase de maduración del sistema motor; lo que se modificará entre la primera y segunda fase de maduración serán las técnicas terapéuticas utilizadas.

Luego daremos paso a una estimulación **reguladora**, que facilitará y favorecerá la maduración del sistema regulador del estado del niño.

Finalmente realizaremos una estimulación **social-interactiva**, quizás la más asociada a la estimulación temprana, favoreciendo la maduración del sistema atencional – interactivo en el niño.

Intervención temprana: cuidado postural del recién nacido de pretérmino. Al RNPreT ingresado en una Unidad Neonatal le resulta más difícil mantener la postura en flexión que hubiese mantenido dentro del útero al final de la gestación, porque posee un escaso tono muscular que le incapacita para vencer la acción de la gravedad. Esto le obliga a adoptar un patrón postural en extensión y abducción que le aleja de la línea media, favoreciendo la retracción de los músculos de la espalda y la cadera.

Un mal posicionamiento podría ocasionarle a largo plazo deformidades que obstaculizarán en su desarrollo psicomotor.

Los objetivos del cuidado postural temprano del RNPreT son:

- Estimular el patrón flexor en tronco y extremidades, facilitando la coordinación mano-boca.
- Prevenir el aplanamiento cefálico (plagiocefalias) y favorecer una rotación activa de la cabeza.
- Favorecer patrones posturales simétricos.
- Facilitar patrones de movimiento antigravitatorios.
- Estimular la exploración visual del entorno (desde la línea media) y en forma progresiva ir aumentando rango.
- Mantener el grado necesario de flexión, que posibilita la autorregulación, lo que a su vez ayuda en la organización de la conducta.

La posición de elección será en general la de decúbito lateral ya que mantiene los miembros alineados (hacia línea media), facilita los movimientos de autoconsuelo (mano-mano, mano-boca) y mejora la flexión de tronco y pelvis. Como consideraciones habrá que procurar poner límites en cabeza y pies, así como elementos de contención a su alrededor

y favorecer la alternancia de ambos lados. La postura en prono, por su parte, mejora la función respiratoria. Además, aumenta el movimiento diafragmático y estabiliza el control de temperatura. Es recomendable que los brazos permanezcan flexionados y cerca de la boca. Las caderas y rodillas también deben estar flexionadas con límites en cabeza y pies y elementos de contención a su alrededor. Como inconvenientes, la postura en decúbito prono dificulta la alineación en la línea media y la motilidad espontánea contra gravedad. Los RN tendrán menor estímulo visual y auditivo desde el entorno.

La postura en decúbito supino se considera postura de evaluación ya que facilita los procedimientos, la observación y exploración del niño. Para favorecer dicha postura debemos considerar que la cabeza esté en la línea media o ligeramente hacia un lado, los brazos flexionados, rodillas en semiflexión, límites en cabeza y pies y elementos de contención a su alrededor. Como inconvenientes, esta postura dificulta la flexión, facilita más bien la extensión. El RNPreT tendrá menor capacidad respiratoria, con aumento de incidencia de apneas, hiperextensión del cuello y retracción escapular. Favorece además una mayor pérdida de temperatura. Los RNPT que se encuentran en posición de supino, en muchas ocasiones están extremadamente agitados, moviendo las extremidades desorganizadamente, taquicárdicos y consumiendo gran cantidad de energía y calorías.

Fase ambulatoria

En el contexto ambulatorio de los programas de seguimiento de RNPreT existen diversas técnicas, enfoques y/o metodologías de estimulación del desarrollo todas con un enfoque educativo, preventivo y terapéutico; siendo necesaria nuevamente una evaluación global con la respectiva observación del niño para la toma de decisión de la metodología apropiada para utilizar en cada caso. Esto debe hacerse siempre considerando la edad corregida del menor a la hora de evaluar e intervenir sobre el desarrollo.

Las intervenciones de estimulación en los programas de AT deben tener una mirada global del desarrollo psicomotor (considerando todas sus áreas: sensorio-motriz, cognitiva y afectivo emocional); debido precisamente a los antecedentes de riesgo mencionados y reportados de compromiso global del desarrollo en los prematuros.

El equipo de Atención Neonatal y Pediátrico debe estar alerta ante este grupo de riesgo para la derivación oportuna a Programas de AT con el objetivo de evaluar, prevenir, educar y estimular el desarrollo psicomotor de esta población. La finalidad no es acelerar procesos, ni que el niño posea múltiples habilidades, sino que, con las que posee, sea capaz de interrelacionarse con su entorno de la forma más efectiva y gratificante para él y los que le rodean. Los objetivos en las diferentes etapas del lactante serán desarrollados a nivel sensorio-motor, cognitivos y afectivo-emocional.

Para poder poner en marcha estas intervenciones se precisa de una adecuada coordinación entre las diferentes instituciones que asisten al niño, los profesionales y la familia, siendo el papel de esta última muy importante. Está demostrado que los programas basados en la familia son más efectivos que las intervenciones exhaustivas y frecuentes que se realizan dejando fuera el contexto familiar.

Aunque la AT lleva desarrollándose desde hace varias décadas, hasta el momento actual no hay pautas homogéneas establecidas en relación con los recursos humanos y materiales para llevarla a cabo. Parece razonable que los hospitales de tercer nivel, que cuentan con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y atienden a pacientes de alto riesgo, dispongan de un programa de AT para la intervención y seguimiento posterior de niños de riesgo. También la comunidad debe dar respuesta al seguimiento e intervención de estos poniendo a disposición de la familia los recursos necesarios para la atención integral de los niños cerca de su zona de residencia y del entorno familiar.

BIBLIOGRAFÍA

Als H. Toward a synactive theory of development: Promise for the assessment and support of infant individuality. Infant Ment Health J 1982; 3(4):229-43.

Arroyo Á. Trabajos originales. An Fac Med 2008; 69(1):7-11.

Artigas-Pallarés J. Atención precoz de los trastornos del neurodesarrollo. A favor de la intervención precoz de los trastornos del neurodesarrollo. Rev Neurol 2007; 44(Suppl 3):31-34.

Blauw-Hospers CH, Hadders-Algra M. A systematic review of the effects of early intervention on motor development. Dev Med Child Neurol 2005; 47(6):421-32.

Bonnier C. Evaluation of early stimulation programs for enhancing brain development. Acta Paediatr Int J Paediatr 2008; 97(7):853-58.

Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School Outcomes of Late Preterm Infants: Special Needs and Challenges for Infants Born at 32 to 36 Weeks Gestation. J Pediatr 2008; 153(1):25-31.

In I, Intervention E. Investigación en atención temprana. 2002; 34(Supl 1):151-55.

Millá-Romero MG, Mulas F. Diagnóstico interdisciplinar en atención temprana. Rev Neurol 2002; 34 Suppl 1(Supl 1):139-43.

Mutlu A, Livanelioğlu A, Korkmaz A. Assessment of "general movements" in high-risk infants by prechtl analysis during early intervention period in the first year of life. Turk J Pediatr 2010; 52(6):630-37.

Orton J, Spittle A, Doyle L, Anderson P, Boyd R. Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systematic review. Dev Med Child Neurol 2009; 51(11):851-59.

Orton J, Spittle A, Doyle L *et al*. Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systematic review. Dev Med Child Neurol 2009; 51(11):851-59.

Plaza Vera M, De Gracia Miró C. Recién nacidos de alto riesgo neonatal. Factores de riesgo neurológico, intervención de fisioterapia y tipo de seguimiento. Fisioterapia 2008;30(1):5-15.

Póo P, Campistol J, Iriondo M. Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000. Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos. Rev Neurol 2000; 31(7):645-52.

Ramos S, I. Márquez LA. Recién nacido de riesgo neurológico. Vox Paediatr 2000; 8(2):5-10.

Ruiz López A, Rodríguez Belmonte R, Miras Baldo JM *et al.* Cuidados neonatales centrados en el desarrollo. Bol SPAO 2013; 7(2):39-59.

Robles V, MC, Poo A, MP, Poch OM. Atención temprana": recursos y pautas de intervención en niños de riesgo o con retrasos del desarrollo. 2008;278-85.

Spittle AJ, Orton J, Doyle LW, Boyd R. Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2).

Temprana GDA. Libro blanco de la atencion temprana. 2000;105. http://www.netcom.es/acondro/archivos/libro_blanco_at_temprana.pdf.

NEURORREHABILITACIÓN NEONATAL

A. Núñez F. • M. Miranda M. • B. Severin D. • L. Salinas V.

54

La neurorrehabilitación es una disciplina médica cuyo principal objetivo es el de restituir, minimizar y/o compensar en lo posible los déficits funcionales que pueden aparecer en un niño afectado por una lesión del sistema nervioso. Esto se lleva a cabo por medio de la optimización de la neuroplasticidad. La neuroplasticidad es un término derivado del griego plaistikos que significa la capacidad del cerebro de aprender y recordar, así como su posibilidad de reorganizarse y recuperarse de la injuria. Es un concepto utilizado en neurología desde fines de la década de los ochenta, y es unos de los pilares fundamentales sobre los que se basa la rehabilitación de pacientes con discapacidad neurológica.

La base neurofisiológica de la neurorrehabilitación precoz es la activación y el aprovechamiento funcional de todas las estructuras del sistema nervioso central (SNC), que conservan su funcionalidad normal e incluso de aquellas que presentan funciones incompletas en relación con el daño cerebral. Se sabe que los niños tienen mayor capacidad que los adultos para aprender y memorizar lo que se refleja, por ejemplo, en la capacidad de aprender un segundo idioma, tocar instrumentos, mayor rapidez en recuperación de lenguaje después de haber tenido accidentes vasculares cerebrales (AVC), etcétera.

Existen distintos tipos de plasticidad neuronal:

1. **Plasticidad adaptativa**: cambios en el circuito neuronal que refuerzan una habilidad especial con la práctica o que permiten al cerebro adaptarse o compensar déficits por injurias o cambios en el *input* sensorial. Este tipo de plasticidad es la que fundamenta la neurorrehabilitación.
2. **Plasticidad alterada o maladaptativa**: por alteraciones genéticas o adquiridas que afectan los mecanismos moleculares de la plasticidad, por ejemplo, en síndromes genéticos que producen compromiso cognitivo.
3. **Plasticidad excesiva**: reorganización de circuitos neuronales nuevos, maladaptativos, que causan problemas neurológicos. Un ejemplo de esto es el estatus epiléptico.

Los mecanismos de plasticidad neuronal que participan ante la presencia de una lesión neurológica son:

a) Persistencia de neurogénesis en ciertas áreas cerebrales durante el período posnatal
b) Apoptosis neuronal
c) Proliferación y poda de sinapsis
d) Refinamiento de conexiones sinápticas dependiendo de la actividad.

NEUROPLASTICIDAD DEL SISTEMA MOTOR

El cerebro en desarrollo puede compensar las lesiones focales adquiridas pre y perinatalmente más efectivamente que los adultos. Las proyecciones motoras cortico-espinales descendentes alcanzan las conexiones espinales al comienzo del 3er trimestre de embarazo, con conexiones bilaterales al principio. Cuando ocurre en este período una lesión cerebral que afecta el tracto corticoespinal cruzado de un hemisferio persisten las proyecciones de conducción ipsilateral. Esto permite a las proyecciones ipsilaterales tomar el control motor de las extremidades afectadas. Este tipo de reorganización puede ocurrir durante el primer mes de vida. La eficacia de este mecanismo disminuye con la edad en la que se produce la agresión, siendo mucho más eficiente los primeros dos años.

OBJETIVOS DE LA NEURORREHABILITACIÓN EN POBLACIÓN DE RECIÉN NACIDOS (RN)

Los objetivos son optimizar al máximo la neuroplasticidad a través de distintas técnicas, con el fin de prevenir complicaciones y/o recuperar la funcionalidad perdida o disminuida secundaria a la injuria que se produce en el cerebro en desarrollo. De esta forma podremos incrementar la funcionalidad, mejorar capacidades en forma global y mantener la salud en términos de movimiento, desarrollo cognitivo, interacción social e independencia funcional.

Para llevar a cabo esto se requiere de un abordaje multidisciplinario que incluye a profesionales kinesiólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales, médicos neurólogos, psicólogos y psicopedagogos que trabajan no solo en la intervención de niños que han cursado alguna patología

neurológica, sino que también este equipo tiene un enfoque de neuroprotección y prevención de las posibles consecuencias sensorio motoras que trae consigo la dificultad adaptativa al medio ambiente físico y social de los RN de riesgo.

POBLACIÓN OBJETIVO DE INTERVENCIÓN EN NEURORREHABILITACIÓN: RN DE RIESGO NEUROLÓGICO

Con la persistente caída de la mortalidad en los RN de pretérmino, sobreviven muchos más neonatos muy inmaduros con mayor riesgo de presentar secuelas psico-neuro-sensoriales las que oscilan entre el 25% y el 40%.

El concepto de RN de riesgo neurológico nace en Inglaterra en 1960. Se define como aquel niño que, por sus antecedentes pre, peri o posnatales, tiene más probabilidades de presentar, en los primeros años de la vida, problemas de desarrollo, ya sean cognitivos, motores, sensoriales o de comportamiento, pudiendo ser estos transitorios o definitivos (Tabla 54-1).

Según datos de la OMS entre el 3% y el 5% de todos los embarazos se consideran de alto riesgo y aproximadamente el 12% son de riesgo moderado. Estas cifras se correlacionan con los RN fruto de dichos embarazos: entre el 10% y el 12% de los RN requiere de ingreso en la Unidad Neonatal y entre el 3% al 5% son de riesgo neurológico.

El RN de riesgo neurológico va a necesitar un seguimiento neuroevolutivo desde el nacimiento hasta la edad escolar, con el fin de detectar precozmente alteraciones en su desarrollo e iniciar una neurorrehabilitación en forma precoz. El seguimiento y la atención integral al RN de riesgo neurológico forma parte esencial de los programas de atención temprana (ver Capítulo 53: *Atención temprana*).

Tabla 54-1. Recién nacidos de riesgo neurológico

1.	RN con peso < P10 para su edad gestacional o con peso < a 1.500 g o edad gestacional < a 32 semanas.
2.	Encefalopatía hipóxico isquémica moderada/ severa.
3.	RN con ventilación mecánica durante más de 24 horas.
4.	Hiperbilirrubinemia que precise exanguinotransfusión.
5.	Convulsiones neonatales.
6.	Sepsis, meningitis o encefalitis neonatal.
7.	Disfunción neurológica persistente (más de siete días).
8.	Daño cerebral evidenciado por ECO o TC.
9.	Malformaciones del sistema nervioso central.
10.	RN con enfermedad metabólica.
11.	Cromosomopatías y otros síndromes dismórficos.
12.	Hijo de madre con patología mental y/o infecciones y/o drogas que puedan afectar al feto.
13.	RN con hermano con patología neurológica no aclarada o con riesgo de recurrencia.
14.	Gemelo, si el hermano presenta riesgo neurológico.

TÉCNICAS DE INTERVENCIÓN EN NEURORREHABILITACIÓN

Kinesiterapia

El objetivo de la intervención kinésica en el RN de riesgo neurológico, especialmente los prematuros es optimizar al máximo el desarrollo motor normal y reducir los patrones de movimientos anormales y las posturas que los refuerzan. Estos RN adoptan posiciones poco variables, las más comunes son: rotación de la cabeza, abducción de los hombros, abducción y rotación externa de caderas, eversión de tobillos, siendo en ellos de vital importancia el posicionamiento. El posicionamiento neonatal es la correcta aplicación de la técnica de manejo postural que se basa en los cuatro componentes principales del ambiente intrauterino: flexión, línea media, contención y comodidad (Figura 54-1).

El posicionamiento organiza al RN en línea media, previene asimetrías, promueve el alineamiento estructural que junto a una maduración adecuada del sistema neurológico favorecerá el desarrollo funcional de la postura y el movimiento, favorece la fijación visual, facilita estados neuroconductuales más organizados, disminuye el gasto energético y el estrés en el recién nacido, mantiene el sistema musculoesquelético en las mejores condiciones para un normal desarrollo, contribuye a la estabilidad fisiológica, después de un procedimiento doloroso ayuda a retomar el estado de alerta tranquilo necesario para su crecimiento y desarrollo, favorece un menor esfuerzo de termorregulación, etcétera.

El posicionamiento se lleva a cabo a través de uso de nidos y envolturas en flexión (Figura 54-2) y los objetivos de su uso son:

a) Reducción de inseguridad posicional
b) Minimizar los efectos de la fuerza de gravedad
c) Reducción de posturas en hiperextensión
d) Orientación hacia línea media
e) Mayor equilibrio entre las cadenas musculares ventral y dorsal de tronco.

Las medidas terapéuticas tendientes a la facilitación del desarrollo motor son:

1. Posición prono y decúbito lateral
2. Mantener la cabeza en posición neutra, evitando la hiperextensión del cuello
3. Evitar la abducción total de caderas
4. Permitir que las manos queden próximas a la cara
5. Proporcionar un soporte para la espalda
6. Fomentar la flexión de cadera y rodilla
7. Mantener los hombros en posición neutra, no retraídos

Figura 54-1. Maniobras de contención manual. Posición de elección será en general la de decúbito lateral. Consideraciones: poner límites en cabeza y pies, elementos de contención a su alrededor y favorecer la alternancia de ambos lados.

Figura 54-2. Posicionamiento del recién nacido.

Terapia ocupacional

El objetivo de la terapia ocupacional (TO) en Neonatología es disminuir las condiciones estresantes en los RN con riesgo neurológico. El TO con su intervención y a través del trabajo con los padres busca modificar las condiciones ambientales adversas, favorecer la aparición de conductas adaptativas y la autorregulación del RN.

Las principales áreas de intervención son:

a) Realizar posicionamiento considerando los criterios de contención, línea media, comodidad y flexión ya mencionados anteriormente.
b) Entregar estímulos sensoriales organizados y adecuados según etapa del desarrollo del RN, para favorecer una adecuada modulación sensorial (visual, auditivo, táctil, propioceptiva y vestibular).
c) Realizar órtesis y adaptaciones en el caso que el RN lo requiera, para favorecer un correcto desarrollo.
d) Trabajar con padres y familia en áreas relacionadas con la estimulación sensorial, juego, rutinas y preparación para el alta.

Fonoaudiología

En el RN de riesgo resulta de vital importancia detectar y evaluar los problemas que puedan presentar para alimentarse. Existe una alta incidencia de trastornos de deglución en esta población, por lo que se requiere de la evaluación clínica especializada y, en algunos casos, instrumental. Esto puede ser clave para evitar enfermedades respiratorias graves, dificultades en la ganancia de peso y compromiso nutricional de diverso grado. Con base en la evaluación fonoaudiológica se puede realizar un plan de rehabilitación que considere diversos aspectos en el manejo de la alimentación: vías alternativas, cambios de posición, estimulación de la succión y deglución no nutritiva, variaciones en la consistencia del bolo y otras de acuerdo a la condición de base o comorbilidades del RN. Un esfuerzo importante en este sentido es el rol que juegan los padres en la continuidad diaria de la estimulación para favorecer mejorías desde el punto de vista de neurodesarrollo.

Existe evidencia que dicha intervención permite obtener buenos resultados desde el punto de vista de la disminución de los tiempos de transición de alimentación enteral a oral, y disminución los tiempos de hospitalización.

BIBLIOGRAFÍA

Barrett AM, Oh-Park M, Chen P, Ifejika NL. Neurorehabilitation: Five new things. Neurol Clin Pract 2013; 3(6):484-92.

Berlucchi G. Brain plasticity and cognitive neurorehabilitation. Neuropsychol Rehabil 2011; 21(5):560-78.

Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. Nat Rev Neurol 2011; 7(2):76-85.

Doussoulin-Sanhueza MA. Como se fundamenta la neurorrehabilitación desde el punto de vista de la neuroplasticidad. Arch Neurociencias 2011; 16(4):216-22.

Edwards DJ. On the understanding and development of modern physical neurorehabilitation methods: robotics and non-invasive brain stimulation. J Neuroeng Rehabil 2009; 6:3.

Fridman E. Plasticidad cerebral y aprendizaje en la neurorrehabilitación. Arch Neurol Neurocir y Neuropsiquiatr 2008; 8(2):40-53.

Hernández Muela S, Mulas F, Mattos L. Plasticidad neuronal funcional. Rev Neurol 2004; 38 Suppl 1(Supl 1):58-68.

Jang SH, Ahn SH, Lee J, Cho YW, Son SM. Cortical reorganization of sensorimotor function in a patient with cortical infarct. NeuroRehabilitation 2010; 26(2):163-66.

Póo P, Campistol J, Iriondo M. Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000. Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos. Rev Neurol 2000; 31(7):645-52.

Salinas-Valdebenito L, Núñez-Farías AC, Milagros A, Escobar-Henríquez RG. Caracterización clínica y evolución tras la intervención terapéutica de trastornos de deglución en pacientes pediátricos hospitalizados. Rev Neurol 2010; 50(3):139-44.

Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. J Anat 2010; 217(4):469-74.

You SH, Jang SH, Kim Y-H *et al.* Cortical reorganization induced by virtual reality therapy in a child with hemiparetic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2005; 47(9):628-35.

Zorowitz R, Brainin M. Advances in brain recovery and rehabilitation 2010. Stroke 2011; 42(2):294-97.

CONVULSIONES NEONATALES

T. Mesa L. • P. Toso M.

55

La convulsión neonatal es el síntoma más importante de disfunción en el sistema nervioso central y refleja una variada gama de alteraciones, manifestándose como una actividad motora, de conducta, autonómica o una combinación de ellas. A pesar de ser la edad de mayor frecuencia de convulsiones, su reconocimiento es difícil, pero imperativo, por: a) poder significar una enfermedad grave con un tratamiento específico; b) interferir con la evolución del recién nacido (RN), alterando la homeostasis, manejo nutritivo y ventilatorio; y por último c) las crisis *per se* pueden causar daño cerebral.

Tienen una incidencia que varía desde el 0,2% en RN de término (RNT), el 1,1% en RN de pretérmino (RNPT) entre 31 y 33 semanas, el 3,9% en RNPT < 30 semanas, y hasta el 20% de los RN hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Factores de riesgo para convulsionar son: asfixia perinatal, prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino, preeclampsia, hemorragia preparto, gemelaridad y presentación podálica.

CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

La convulsión se produce cuando ocurre una descarga eléctrica sincrónica, es decir, depolarización excesiva de neuronas en el sistema nervioso central. Para mantener un gradiente de potencial de membrana, funciona una bomba de Na^+K^+, que utiliza ATP. La depolarización se produce con la entrada de Na^+ y la repolarización con la salida de K^+ celular. La excesiva depolarización puede ser consecuencia de tres hechos fundamentales: falla de energía disponible para la bomba Na^+K^+, alteraciones de la membrana neuronal y aumento de la excitabilidad del cerebro inmaduro. El recién nacido destaca en este último punto, porque: a) la sinaptogénesis fisiológica ocurre con una alta densidad sináptica y dendrítica. b) Existe sobre abundancia de neuronas excitatorias glutamatérgicas. c) el ac. gamma-aminobutírico (GABA), habitualmente de función inhibitoria, puede ejercer una acción excitatoria paradójica en el cerebro inmaduro, debido al predominio de NKCC1 y la expresión disminuida de los trasportadores de Cloro (KCC2), provocando una alta concentración de cloro intracelular y depolarización, en respuesta a agentes gabaérgicos (Tabla 55-1).

Tabla 55-1. Mecanismos probables de algunas convulsiones neonatales.

Mecanismo	Causa
Falla bomba Na^+K^+ secundaria a ATP	Hipoxemia e isquemia
Permeabilidad de membrana al Na	Hipoglicemia
Exceso relativo de neurotransmisor excitatorio	Hipocalcemia
	Hipomagnesemia
	Dependencia de piridoxina

PRONÓSTICO

La mortalidad bordea actualmente el 15%. Las secuelas ocurren en el 35% de los casos: retardo mental, déficits motores y convulsiones. La incidencia de epilepsia posterior es entre el 7% y el 30%.

¿Cómo predecir el futuro en la etapa neonatal? Se identifica la etiología y el electroencefalograma (EEG) intercrítico en el RNT. Si la actividad de fondo del EEG es normal, el 8% al 9% de los RN tendrá secuelas. Si esta es anormal, la cifra se eleva hasta el 90% de los RN. El pronóstico tiene relación más con el grado de daño cerebral provocado por el agente etiológico que con la gravedad, frecuencia y duración de las convulsiones, aunque estudios en modelos animales sugieren que las crisis pueden alterar el desarrollo cerebral, provocando déficit de aprendizaje, memoria y alteraciones de conducta. Esto último, entre otras cosas, debido a reducción de las dendritas y disminución de la neurogénesis. En humanos se ha comprobado alteración del neurodesarrollo a largo plazo. (Tabla 55-2). Los síndromes benignos como las convulsiones benignas idiopáticas y las convulsiones familiares benignas tienen buen pronóstico.

Tabla 55-2. Pronostico de las convulsiones neonatales según la relación con patologia neurológica

Enfermedad		Desarrollo normal a los 4 años (porcentaje)
Encefalopatia hipóxica isquémica		50%
Hemorragia intraventricular		10%
Hemorragia subaracnoidea		90%
Hipocalcemia:	Precoz	50%
	Tardía	100%
Hipoglicemia		50%
Meningitis bacteriana		20% al 65%
Malformaciones del SNC		0%

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las convulsiones en el RN puede ser clínico, electroencefalográfico o clínico-electroencefalográfico. Especial dificultad ocurre cuando movimientos repetitivos no se correlacionan con actividad electroencefalográfica simultánea. Esto puede ocurrir por actividad eléctrica subcortical o por conductas paroxísticas no epilépticas.

Las convulsiones neonatales se presentan clínicamente en varias formas, determinadas por las características de maduración del sistema nervioso (Tabla 55-3A). Generalmente, se asocian con ausencia de estado de vigilia, aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

Convulsiones sutiles

Son las más frecuentes (65% del total) y se presentan como una o varias de las siguientes manifestaciones: desviación tónica horizontal de los ojos, con o sin nistagmo; parpadeos; succión; masticación, saboreo u otros movimientos orobucolinguales; movimientos rotatorios o de pedaleos de las extremidades; y crisis de apneas junto a las anteriores. No siempre van acompañadas de alteraciones electroencefalográficas y responden al tratamiento anticonvulsivante. En estos casos, se han denominado movimientos de liberación del tronco cerebral y en la clasificación electroclínica aparecen sin relación consistente con descargas al EEG. Por otro lado, pueden estar con frecuencia presentes en el paciente con convulsiones mayores. Pueden pasar inadvertidas y existe un subdiagnóstico de ellas.

Convulsiones tónicas y clónicas (focales y multifocales)

Son diagnosticadas clínicamente con menor dificultad que las sutiles. En el RNPT son más frecuentes las crisis tónicas y en el RNT, las clónicas multifocales.

Las crisis mioclónicas

Son menos frecuentes en el RN, se relacionan en general con enfermedades metabólicas u otras patologías graves. Se presentan como movimientos bruscos de grupos musculares, que duran fracciones de segundos, muchas veces de tipo errática en su localización.

El EEG raramente da trazados patognomónicos, pero ofrece una valiosa información de la gravedad de la encefalopatía y cierta probabilidad pronóstica. Los diferentes tipos de crisis suelen ir acompañados de algunos hallazgos al EEG. Sucintamente, ellos son:

- **Convulsiones sutiles:** ondas lentas de alto voltaje o modelo de supresión de descarga o modelo rítmico alfa.
- **Convulsiones tónicas:** ondas lentas de alto voltaje.
- **Convulsiones clónicas:** las multifocales con múltiples focos corticales migratorios de actividad aguda o rítmica lenta. Las focales con actividad aguda focal con espigas.
- **Convulsiones mioclónicas:** modelo de supresión de descarga o poca correlación al EEG.

Otros métodos diagnósticos más generales son: el control metabólico, la pesquisa de infecciones, búsqueda de intoxicación, ecografía cerebral, tomografía computarizada cerebral (TC), resonancia magnética cerebral (RM), video sincronizado con EEG, monitoreo EEG tipo Holter, monitoreo continuo digital, etcétera.

Existe una clasificación electroclínica de las convulsiones neonatales, basada en estudios de monitoreo video/EEG, dividiendo las crisis según estén o no asociadas con descargas electroencefalográficas (Tabla 55-3B).

Además de estas clasificaciones clínica y electroclínica, existe dentro de la Clasificación de Epilepsia y Síndromes Epilépticos de la Liga Internacional contra la Epilepsia, de 1989 (diferente a la de las convulsiones epilépticas), un subgrupo llamado síndromes especiales, que se caracterizan por debutar en el período neonatal (Tabla 55-3C).

Convulsiones neonatales idiopáticas benignas. Llamadas también "convulsiones del quinto día", tienen una incidencia que oscila entre el 1,5% y 38%. Presentan crisis frecuentes, de etiología desconocida. El EEG muestra ondas agudas *theta* alternantes. Posteriormente, no presentan convulsiones y evolucionan con un desarrollo psicomotor normal.

Convulsiones neonatales familiares benignas. Llamadas "convulsiones del tercer día", se presentan con una incidencia que va del 0,9% al 2,1%, con herencia dominante, residiendo en el brazo largo del cromosoma 20 (20q 13,2) y el cromosoma 8q. Han sido clonados los genes KCNQ2 para el cromosoma 20 y el KCNQ3 para el cromosoma 8. También mutaciones en las subunidades alfa-2 del canal de sodio (SCN2A). No tiene EEG ni crisis típicas. Tienen buen pronóstico y pueden presentar epilepsia posteriormente, hasta el 11%.

Tabla 55-3. Clasificación de Epilepsia y Síndromes Epilépticos de la Liga Internacional contra la Epilepsia (1989)

A. Clasificación clínica de las convulsiones neonatales			
Sutiles Tónicas focales o generalizadas Clónicas focales o multifocales Mioclónicas: focal, multifocal o generalizadas			
B. Clasificación electroclínica de las convulsiones neonatales			
1. Crisis con descargas electroencefalográficas asociadas:	A. Focal clónica	1. Unifocal	
		2. Multifocal:	2.a. Alternante
			2.b. Migratoria
		3. Hemiconvulsiva	
		4. Axial	
	B. Mioclónicas:	1. Generalizadas	
		2. Focales	
	C. Focal tónica	1. Troncal asimétrica	
		2. Desviación ocular	
		3. Posición de extremidades	
	D. Espasmos	1. Flexor	
		2. Extensor	
		3. Combinado flexor/ extensor	
2. Crisis sin una relación consistente con descargas eléctricas:	A. Automatismos motores:	1. Movimientos bucoorolinguales	
		2. Signos oculares	
		3. Movimientos progresivos	3.a. Pedaleo
			3.b. Pasos
			3.c. Movimientos rotatorios de brazos
		4. Movimientos complejos sin propósito	
	B. Tónicos generalizados:	1. Extensores	
		2. Flexores	
		3. Mixtos extensor/flexor	
	C. Mioclónicos:	1. Generalizados	
		2. Focales	
		3. Fragmentarios	
3. Crisis eléctricas (sin evidencias clínicas)			
C. Síndromes especiales			
1. Convulsiones generalizadas idiopáticas:	A. Convulsiones neonatales idiopáticas benignas		
	B. Convulsiones neonatales familiares benignas		
2. Epilepsias generalizadas sintomáticas:	A. Encefalopatía mioclónica precoz		
	B. Encefalopatía epiléptica infantil precoz		

Encefalopatía mioclónica precoz. Presenta crisis mioclónicas focales o focales erráticas, luego mioclonías masivas o espasmos tónicos, de inicio previo al tercer mes de vida. El EEG inscribe salvas de supresión exclusivamente en sueño y evoluciona hacia un trazado hipsarrítmico atípico. Hay un grave deterioro del desarrollo psicomotor y mueren antes del año de vida. Se describen casos familiares, por lo que se piensa que pudiese haber errores congénitos del metabolismo. Se ha comprobado en un tercio de ellos una hiperglicinemia no cetótica.

Encefalopatía epiléptica infantil precoz. Llamada también síndrome de Ohtahara. Se caracteriza por iniciarse antes del tercer mes de vida, con espasmos tónicos, flexores o extensores, uni o bilateral. El EEG presenta salvas de supresión en sueño y vigilia, acompañado con un grave deterioro del desarrollo psicomotor. Muchos de ellos evolucionan a epilepsias graves (síndrome de West o de Lennox-Gastaut).

ETIOLOGÍA

La frecuencia de las distintas etiologías varía según el tipo de población que atiende un servicio y según el manejo perinatal (Tabla 55-4). La encefalopatía hipóxico-isquémica es la causa más importante de convulsiones en el RN de término. Suelen ocurrir desde las 6 a 24 horas de vida, siendo graves y de urgente necesidad terapéutica. Le siguen en frecuencia las hemorragias, principalmente la periventricular en prematuros y subaracnoidea en RN término. También el accidente vascular cerebral tipo infarto es causa de convulsiones. Los trastornos metabólicos, como la hipoglicemia, son la causa más frecuente en los niños PEG e hijos de madre diabética, si no se toman las medidas preventivas oportunas. La hipomagnesemia ocurre también en los RN PEG (pequeño para la edad gestacional), hijos de madre diabética y asfixiados. Hay varias otras alteraciones metabólicas que pueden producir convulsiones: hipocalcemia, hipo e hipernatremia. La deficiencia de piridoxina es una causa rara, pero que hay que tener presente, especialmente cuando son resistentes al tratamiento. La encefalopatía bilirrubínica es una causa que hoy en día es menos habitual. Las enfermedades infecciosas bacterianas, virales y parasitarias que comprometen el sistema nervioso central pueden producir convulsiones. Dependiendo de la serie reportada, entre el 10% al 25% es de causa desconocida.

El síndrome de abstinencia en RN de madres drogadictas es una etiología que se comienza a presentar con más frecuencia en nuestro medio. Los hijos de madres consumidoras de algunos medicamentos como los antidepresivos inhibidores de recaptadores de serotonina o norepinefrina, pueden presentar un síndrome de abstinencia con comportamiento y movimientos alterados que pueden necesitar distinguir con convulsiones (ver Capítulo 73: *Efectos perinatales del hijo de madre adicta: Pesquisa y manejo*).

Por último, hay varios trastornos congénitos del metabolismo (ejemplo: hiperamonemias) y malformaciones cerebrales (ejemplo: esquizencefalias y displasias corticales) que pueden ser causa de convulsiones.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS IMPORTANTES

Entre estos, se encuentran:

1. Anamnesis pre y posnatal.
2. Examen físico.
3. Exámenes de laboratorio: glicemia, ELP, calcemia, magnesemia, amonemia, gases en sangre, hemograma.

Tabla 55-4. Factores etiológicos e incidencia de convulsiones neonatales en RNT y RNPr

Etiología	Frecuencia %	Término	Pretérmino
Encefalopatía hipóxico isquémica	40-60	+++	
Hemorragia Intracranena	7-18	+	+++
Infarto cerebral	6-17	+++	++
Malformaciones cerebrales	3-17	++	+
Meningitis/Septicemia	2-14	+++	++
Metabólica Aguda	3-5	++	++
Hipoglicemia	0,1-5	+	++
Hipocalcemia, hipomagnesemia	1-4	+	+
Errores innatos del metabolismo	1-4	++	+
Kernicterus	1	+	++
S. Deprivación drogas maternas	4	++	+
Idiopática	2		
Síndromes epilépticos	1	++	

Considerar pruebas hepáticas.

4. Punción lumbar (infecciones, hemorragia, metabólico).
5. Neuroimágenes: ecografía cerebral (malformaciones, hemorragias o isquemia). TC, aunque por su efecto radiactivo se evita y su uso hoy se reserva solo para sospechas de hemorragia, traumatismo cerebral o cuando no se puede realizar una resonancia. La RM es la elección, especialmente en malformaciones y displasias corticales).
6. EEG: no es infalible, aunque ayuda a certificar y focalizar las convulsiones sutiles y convulsiones ocultas y a efectuar el pronóstico en el RNT. Cada vez más se están utilizando los monitoreos EEG continuos por largos periodos (cEEG), el cual es el patrón de oro. La Academia Americana de Electroencefalografía recomienda el monitoreo continuo en los neonatos con riesgo de convulsionar (Tabla 55-5).
7. EEG de amplitud integrada (aEEG) (Figuras 55-1, 55-2 y 55-3): su uso se ha expandido por su fácil acceso e interpretación. aEEG se ha validado como herramienta diagnóstica y de pronóstico, especialmente en los pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica. Pero su rol en la detección de convulsiones es controversial. Recientemente, se publicó una revisión sistemática con un total de diez estudios (433 pacientes). El aEEG tuvo una sensibilidad en la detección de crisis eléctrica de 76%, y una especificidad del 85%. Cuando aEEG se realizó sin trazado crudo concomitante la sensibilidad bajó al 39%. En una experiencia local de aEEG versus cEEG para la detección de convulsiones en RNT, encontramos una sensibilidad de 31%, especificidad de 74%. Por lo tanto, recomendamos el uso de EEG o cEEG largos para el apoyo en el diagnóstico y tratamiento de las convulsiones.

Tabla 55-5. Ejemplos de escenarios clínicos con alto riesgo de convulsionar y en los que se debe considerar la monitorización continua de EEG (Academia Americana de Neurofisiología)

Encefalopatía neonatal (de cualquier causa)
Después de una reanimación avanzada
Sindrome de distrés respiratorio severo con signos de hipertensión pulmonar severo
ECMO
Malformaciones cardiacas que requieren reparación precoz con uso de circulación extracorpórea
Infecciones del sistema nervioso central
Traumatismos del sistema nervioso central (partos traumáticos)
Errores congénitos del metabolismo (sospecha o confirmado)
Infarto cerebral (sospecha o confirmado)
Trombosis de seno venoso (sospecha o confirmado)
Prematuros con hemorragias intraventriculares GIII o IV
Alteraciones genéticas con sospecha o confirmación de compromiso del sistema nervioso central
Síndromes convulsivos

Figura 55-1. EEG de recién nacido término. Cuatro días de vida.

Crisis focal (11 segundos de duración). Actividad Epileptiforme centro temporal izquierda
Secundaria a infarto Infarto reciente córtico-subcortical frontal y núcleo caudado izquierdo.

Figura 55-2. aEEG que muestra convulsiones en hemisferio derecho, compatible con hemorragia intracraneana ipsilateral visible en ecografía cerebral.

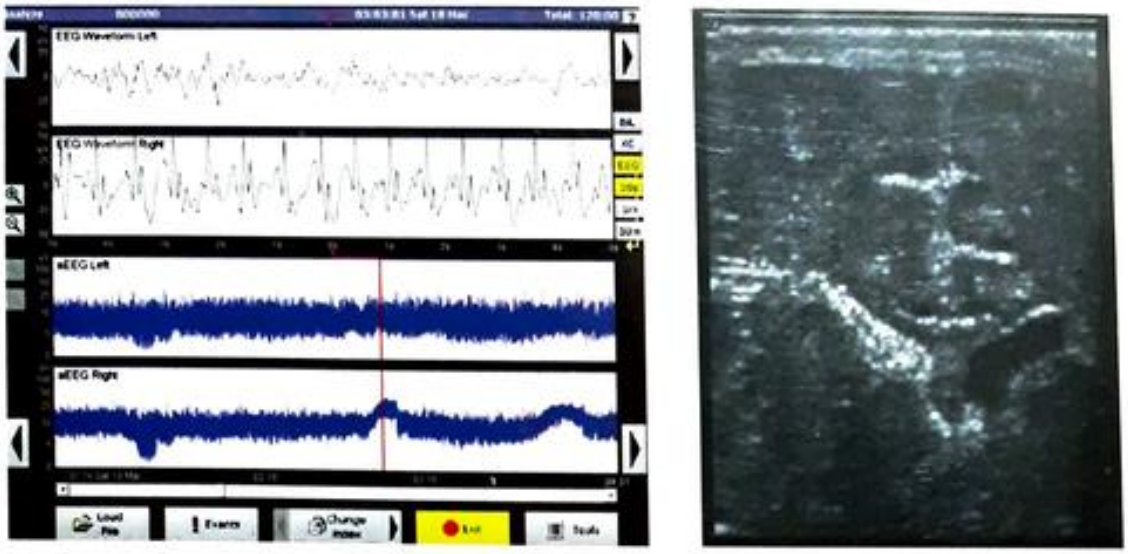
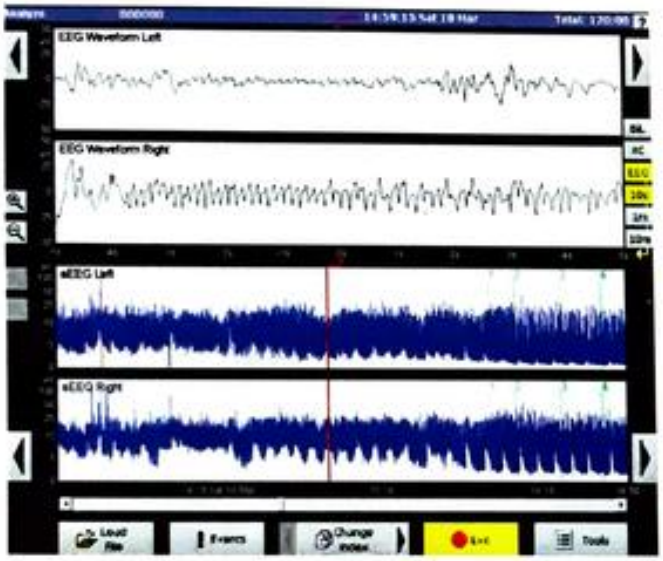


Figura 55-3. aEEG que muestra *status* en ambos hemisferios.



En todo caso, hemos observado, que cuando el aEEG detecta las crisis eléctricas, es de gran ayuda en el manejo de las convulsiones neonatales.

8. Exámenes complementarios según orientación clínica, entre otros: evaluación de trombofilia al haber signos de trombosis arterial o venosa, exámenes para TORCH, toxicológico, metabólicos (aminoacidemia, aminoaciduria, amonio, lactato sangre y LCR, glicina, etc.), despistaje metabólico ampliado, test genéticos, estudio de neurotransmisores, etcétera).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Mioclonías del sueño: en RNT sanos ocurren en la fase no-REM, con sacudidas musculares bilaterales y no compromete la cara. Examen físico y EEG normal. Generalmente, existen antecedentes familiares.

Sacudidas: temblores rítmicos, sensibles a los estímulos y se detienen al sujetar la extremidad en cuestión. Es el movimiento más frecuente, presentándose hasta 2/3 de los RN en los primeros 3 días de vida.

Actividades del sueño: en la fase REM, se suceden movimientos oculares, respiratorios irregulares y movimientos bucales.

Apneas: definida como el cese de la respiración por al menos 20 segundos. O pueden ser episodios más cortos de pausa respiratoria, pero asociados con bradicardia y desaturación.

Hiperplexia: una respuesta motora excesiva a un brusco estímulo auditivo o táctil. Se caracteriza por rigidez generalizada, a veces, espasmo tónico y apnea. La percusión de la raíz de la nariz, induce el síntoma.

TRATAMIENTO Y MANEJO

Algunos aspectos del tratamiento de las convulsiones neonatales han cambiado poco en los últimos 50 años. Existe una falta de ensayos clínicos controlados para validar un algoritmo de tratamiento de las convulsiones neonatales. Los fármacos antiepilépticos utilizados tienden a ser las drogas

de generaciones anteriores, que no están exentas de efectos secundarios. Por otra parte, el control clínico de convulsiones neonatales, utilizando los dos antiepilépticos más comunes, se logra en solo el 50% al 80% de los casos. Esto se hace aún más crítico en entornos de escasos recursos, debido al número limitado de instalaciones disponibles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

El tratamiento entonces debe ser urgente y dirigido a las causas más frecuentes y de consecuencias más graves. Es fundamental tratar de determinar la causa para instalar el tratamiento adecuado. La neuroprotección (con hipotermia u otros métodos) puede favorecer el manejo y pronóstico en algunos cuadros. Cuando se han descartado problemas metabólicos o cuando es evidente una injuria del sistema nervioso central (asfixia, hemorragia, etc.), es necesario usar anticonvulsivantes. El tratamiento general se esquematiza en la Tabla 55-6. Se adjunta lista de los medicamentos más utilizados en las convulsiones neonatales, con sus respectivas dosis y presentaciones en la Tabla 55-7.

Tabla 55-6. Tratamiento general convulsiones del RN

1. Ventilación
2. Monitoreo de presión arterial y pulso
3. Mantener una vía intravenosa
4. Exámenes básicos de laboratorio: glicemia, calcemia, magnesemia, natremia, gases y pH sanguíneo, nitrógeno ureico, amonemia, hemograma, cultivos y otros exámenes metabólicos
5. Corregir lo alterado vía intravenosa
6. PL: descartar infección por hemorragia (prueba de los tres tubos)
7. Ecotomografía cerebral
8. EEG poligráfico
9. Repasar la anamnesis
10. Anticonvulsivantes

Tratamiento anticonvulsivante. El objetivo es llegar a suprimir las convulsiones, ya que estas tienen un efecto deletéreo para el sistema nervioso central. Se sugiere la siguiente conducta: de primera elección fenobarbital, el que resuelve el 50% de los casos. El 30% obedece a un segundo medicamento.

Fenobarbital. Carga de 20 a 40 mg/kg/día intravenosos, administrados en forma lenta. Se pueden fraccionar en dos dosis de 10 mg/kg. Si las convulsiones continúan después de 20 minutos, se repite las dosis de 10 a 20 mg/kg de fenobarbital. Durante su administración hay que vigilar la respiración y presión arterial, especialmente en dosis alta.

Tabla 55-7. Medicamentos útiles en convulsiones neonatales

Medicamento	Dosis inicial (mg/kg)	Dosis mantención (mg/kg)	Niveles sangre terapéuticos (µg o mg/mL)	Presentación
Glucosa	200 a 400 iv	6 a 10 min (iv)	RNT > 40 mg RNPr > 30 mg	Glucosa 5% (1 mL = 50 mg) Glucosa 10% (1 mL = 100 mg) Glucosa 20% (1 mL = 200 mg) Glucosa 30% (1 mL = 300 mg)
Calcio	200 iv	Según monitoreo	RNT > 9 mg RNPr > 7,5 mg	Gluconato de calcio 10% (1 mL = 100 mg)
Magnesio	100 im 40 a 60 iv	Según monitoreo	> 1,4 mg	Amp.: Sulfato de Mg 25% (1 mL = 250 mg) Amp.: Sulfato de Mg 2% (1 mL = 20 mg)
Piridoxina	50 a 100 iv	10/día (oral)		1 mL = 100 mg
Fenobarbital	15 a 40 iv	3 a 5 (iv/oral)	20 a 40 µg	1 mL = 200 mg
Fenitoína	15 a 20 iv	4 a 8 (iv)	10 a 20 µg	Amp.: 5 mL = 250 mg
Primidona	20 oral	15 (oral)	6 a 15 µg	Comprimidos 250 mg
Diacepam	0,3 a 0,5 iv/rec	200 a 600 Ng/continuo		Amp.: 2 mL = 10 mg
Loracepam	0,05 iv			Amp.: 1 mL = 4 mg
Midazolam	0,2 mg/im	0,05-0,4		Amp.: 3 mL = 15 mg; 1 mL = 5 mg

Fenitoína. Cuando no hay respuesta al fenobarbital, se agrega fenitoína, en una dosis de carga de 20 mg/kg intravenosa lenta, al menos en 30 minutos.

Dosis de mantención y niveles plasmáticos terapéuticos. Para fenobarbital, los niveles plasmáticos terapéuticos son entre 20 y 40 µg/mL. Se trata de mantener el nivel más bajo que controle las convulsiones. Estos rangos se obtienen con una dosis de mantención de 3,5 a 5 mg/kg/día. En los primeros días, la eliminación del fenobarbital es lenta y puede acumularse con importante depresión en el niño. Especial cuidado se debe poner en el paciente en hipotermia terapéutica, en que se ha visto que se acumula y en los prematuros extremos, dado la inmadurez del sistema del citocromo p450, del cual depende su metabolismo. Se sugiere el uso de niveles plasmáticos para ajustar la dosis. Para fenitoína, la dosis de mantención es de 4 a 8 mg/kg/día, con lo que se obtienen niveles plasmáticos terapéuticos entre 10 a 20 µg/mL, aunque niveles séricos estables son difíciles de lograr por su rápida distribución tisular y también una absorción intestinal muy errática cuando se administra vía oral. Se han descrito efectos tóxicos cerebrales, especialmente en las neuronas de Purkinje.

Otros anticonvulsivantes. Los benzodiacepínicos son frecuentemente utilizados, otros como la primidona, ácido valproico, lidocaína y gabapentina también son empleados en los RN, pero con menor frecuencia. Cabe destacar la carbamacepina, la cual es altamente efectiva para suprimir las crisis convulsivas, en una entidad denominada encefalopatía epiléptica neonatal por mutación del gen KCNQ2. Mención especial para otros como levetiracetam, topiramato y bumetanida.

Midazolam: benzodiazepínico, se utiliza en dosis de 0,2 mg/kg intramuscular o 0,05-0,1 mg/kg intravenoso. Esto puede ser seguido de una infusión continua de 1 µg/kg/min, pudiendo aumentarse hasta 5 µg/kg/min, o 0,05 a 0,4 mg/kg/h. La dosis más alta reportada es de 1,1 mg/kg/h.

Loracepam: se utiliza en dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg intravenoso o rectal y protegería por 24 h al tener una vida media más larga.

Diazepam: es de los benzodiacepínicos más usados en la edad pediátrica, incluso por algunos como primera elección. En RN no se usa porque tiene los siguientes inconvenientes: corta vida media como anticonvulsivante, dosis terapéutica muy variable, cercana a niveles que pueden producir efectos tóxicos como depresión respiratoria, lo que se potencia si es usado con fenobarbital. Va unido al benzoato de sodio, que compite con la bilirrubina en su unión con la albúmina. Este benzilalcohol es hiperosmolar y su uso, sobre todo en prematuros, se ha relacionado con más hemorragia intraventricular. Sin embargo, tiene muy buena acción cuando se requiere de la cesación inmediata de las convulsiones, lo que se consigue con dosis intravenosas o por vía rectal de 0,3 a 0,5 mg/kg. Se puede repetir cada 4 o 6 h. Se diluyen 0,2 mg en 0,8 mL de suero fisiológico y se administra lentamente hasta que cesan las convulsiones, con estricto control de la respiración. Como dosis de mantención en casos especiales, se deja 0,3 mg/kg/h. En estas situaciones, se requiere que el RN esté intubado y con soporte ventilatorio. No se utiliza intramuscular por ser absorbido muy errática y lentamente.

Levetiracetam: aunque no hay muchos estudios en RN, por ser un nuevo medicamento, debido a su buena tolerabilidad y seguridad en niños, además de su presentación intravenosa y no aumentar la apoptosis neuronal en animales, está siendo cada vez más utilizado. Tendría un efecto neuroprotector y antiepiléptico en la edad pediátrica. Las dosis reportadas son: carga iv: 40 a 60 mg/kg. Mantención: 30 mg/kg/día.

Lidocaína: carga de 2 mg/kg en 10 minutos, seguido de una infusión de 6 mg/kg/h en las primeras 12 h, 4 mg/kg/h en las siguientes 12 h y luego 2 mg/kg/h en las 12 últimas h. Suspender en caso de arritmias y no dar en RN con cardiopatías congénitas o que están recibiendo fenitoína. Se usa en Europa en vez de los benzodiacepínicos.

Piridoxina: Frente a la sospecha de déficit de piridoxina o dependencia del fosfato piridoxal, se prefiere emplear el fosfato de piridoxal, ya que cubre ambas deficiencias.

¿Hasta cuándo mantener el tratamiento anticonvulsionante? Si se usa la combinación fenobarbital y fenitoína, antes del alta se suspende la fenitoína, ya que su absorción oral es muy errática. El fenobarbital se continúa si el examen neurológico es anormal, si aún existen alteraciones EEG, o si aún no han pasado dos semanas sin convulsiones y si la patología de base es predictora de futuras crisis. Se puede suspender el medicamento, antes del alta, si la patología de base es transitoria y los exámenes neurológicos, electroencefalográficos y de imágenes son normales. Esta suspensión puede ser abrupta en el caso de estar usando un anticonvulsivante, o uno por uno, si se han usado dos o más.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

La prevención de las complicaciones de las convulsiones descansa en:

- Diagnóstico precoz.
- Tratamiento oportuno y apropiado.
- Adecuado manejo de la enfermedad causal.

BIBLIOGRAFÍA

Calciolari G, Perlman JM, Volpe JJ. Seizures in the neonatal intensive care unit of the 1980's. Clin Pediatr 1988; 27:119-12.

Cross JH. Differential diagnosis of epileptic seizures in infancy including the neonatal period. Semin Fetal Neonatal Med 2013; 18:192-95.

Hahn J, Olson D. Etiología de las convulsiones neonatales. Pediatr Rev 2004; 25:309-16.

Loman A, Horst H, Lambrechtsen F *et al.* Neonatal seizures: Aetiology by means of a standardized work-up. Eur J Paediatr Neurol 2014; 18:360-67.

Mary L. Neonatal seizures. Pediatr Clin North Am 2004; 51:961-78.

Mesa T, Godoy J, Aranda L *et al.* Electroencefalograma poligráfico computarizado continuo en el diagnóstico de convulsiones ocultas en RN de muy bajo peso. Rev Chil Neuro-Psiquiatr 1996; 34:49-56.

Mesa T. Convulsiones neonatales. En: Meneghello J. Diálogos en pediatría. Santiago, Chile: Mediterráneo, 1995; 133-42.

Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizure. Neurology 1987; 37:1837-44.

Mizrahi E, Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch *et al.* Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4ª ed. París: John Libbey Eurotext, 2005; 17-38.

Numis A, Angriman M, Sullivan J *et al.* KCNQ2 encephalopathy: Delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. Neurology 2014; 82(4):368-70.

Rakshasbhuvankar A, Paul S, Nagarajan L *et al.* Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review. Seizure 2015 Sep 26. pii: S1059-1311(15)00228-9. doi: 10.1016/j.seizure.2015.09.014.

Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: A population-based study. J Pediatr 1999; 134:71-75.

Scher M, Perlman J. Neurology. Questions and controversies. En: Neanatology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

Schmidt MI, Acevedo K, Toso P *et al.* EEG monitoring versus cEEG for seizure detection in risk full term neonates. Presentado en 31 Congreso Internacional de Epilepsia 2015. Estambul, Turquía, septiembre 2015.

Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T *et al.* The American clinical neurophysiology society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. J Clin Neurophysiol 2011; 28:611-17.

Slaughter L, Patel A, Slaughter J. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. J Child Neurol 2013; 28(3):351-64.

Tharp BR. Neonatal seizures and syndromes. Epilepsia 2002; 43(3):2S-10S.

Vasudevan Ch, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med 2013; 18:185-91.

Vigevano F. Benign familiar infantile seizures. Brain Dev 2005; 27(3):172-77.

Volpe J. Neurology of the newborn. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2008.

Watanabe K. Neurophysiological aspects of neonatal seizures. Brain & Development 2014; 36:363-71.

World Health Organization. Guidelines on Neonatal Seizures: 2011 www.ilae.org/visitors/centre/documents/Guide-Neonate-WHO.pdf

SÍNDROME HIPOTÓNICO DEL RECIÉN NACIDO

R. Escobar H. • M. A. Beytia R.

56

El síndrome hipotónico del recién nacido (SHRN) es un cuadro clínico que se presenta en el período neonatal, siendo su síntoma definitorio la presencia de una marcada hipotonía, lo que corresponde a una resistencia disminuida del músculo al movimiento pasivo. Es un cuadro poco frecuente, pero que plantea un problema diagnóstico importante por el gran número de diagnósticos diferenciales posibles y el pronóstico que implican las causas involucradas (Tabla 56-1).

El cuadro clínico del SHRN se caracteriza por la presencia de hipotonía, sin embargo, el síntoma más importante y trascendente es la presencia o ausencia de falta de fuerza. Por cierto, tanto el tono muscular como la fuerza varían en el RN de acuerdo a su edad gestacional, por lo que hecha esta corrección, la presencia de estos dos signos se manifiestan con características bien definidas. Por una parte, la hipotonía asociada a falta de fuerza determina una postura anormal del RN; en el caso del RN de término, por ejemplo, se pierde la postura en flexión, característica de esta edad gestacional. Por otra parte, la falta de fuerza se manifiesta especialmente en disminución en la motilidad espontánea, en especial a nivel de extremidades, dificultad en mantener una ventilación adecuada, en ausencia de un problema pulmonar primario, y ausencia o ineficiencia en la succión.

Para evaluar el tono muscular en el recién nacido, además de la usual de flextar y extender una extremidad a nivel del codo o la rodilla por ejemplo, existen cuatro maniobras que nos ayudan a diagnosticar la hipotonía:

1. Tracción ventral, tomando al RN desde los brazos y se lleva de posición supina a sedestación, se observará que la cabeza le colgará y se pierde la flexión de los brazos.

Tabla 56-1. Clasificación topográfica neuroanatómica de síndrome hipotónico y sus etiologías

Central	Periférico
A. Encefálica	**A. Asta anterior**
Encefalopatía hipóxico isquémica Hemorragia intracraneana Infarto cerebral Malformaciones cerebrales Infecciones/TORCH Errores innatos del metabolismo Farmacológico Síndromes genéticos (Down, Prader Willi, etc.)	Atrofia muscular espinal tipo 1 (AME1) Atrofia espinal con insuficiencia respiratoria (AMEIR1) Poliomielitis/infección por virus no polio
	B. Nervio periférico
	Polineuropatías congénitas Síndrome Guillain-Barré
	C. Unión neuromuscular
B. Médula	Miastenia neonatal transitoria Síndromes miasténicos congénitos Botulismo infantil Bloqueo farmacológico de placa
Trauma obstétrico Encefalopatía hipóxico isquémica Siringomielia Infarto medular Mielitis transversa Tumor medular	**D. Músculo**
	Distrofia muscular congénita Distrofia miotónica congénita Miopatía congénita Miopatía metabólica

Tabla 56-2. Antecedentes, síntomas localizatorios

Antecedente o signo clínico	Localización
Exposición a fármacos en embarazo	Sulfato de magnesio
	Benzodiazepinas
Enfermedades maternas	Miastenia *gravis*
	Distrofia miotónica
Antecedente vacunación polio reciente	Poliomielitis
Falta de fuerzas distal	Polineuropatías
	AMEIR 1
Pérdida de fuerzas ascendentes	Síndrome Guillain-Barré
Pérdida de fuerzas descendente	Botulismo
Cuadro febril asociado	Lesión infecciosa de segunda motoneurona

2. Signo de la bufanda, al cruzar una extremidad superior hacia el hombro contrario, el codo cruzará la línea media.
3. Suspensión vertical, al tomarlo verticalmente en las axilas, se resbalará entre las manos.
4. Suspensión horizontal, al ponerlo en posición horizontal, colgará la cabeza y las extremidades perderán la flexión.

Corroborar la falta de fuerza en un RN no es tarea sencilla y se debe tener en cuenta la edad gestacional del paciente, ya que el tono muscular varía según la edad gestacional. Se manifiesta con una postura anormal del RN, en que se pierde la postura en flexión del RN de término, la capacidad de elevar las extremidades contra la fuerza de gravedad y la motilidad espontánea está disminuida. También pueden ser signos de falta de fuerza, la capacidad de mantener una ventilación adecuada en ausencia de un problema pulmonar primario y la ineficiencia en la succión del RN.

Si bien el SHRN se caracteriza por la presencia de hipotonía, lo más importante para realizar un diagnóstico diferencial en primera instancia es corroborar la presencia o ausencia de falta de fuerza. Los cuadros de hipotonía asociados a fuerzas conservados localizarán la etiología a nivel del sistema nervioso central (SNC). Esta es la causa más frecuente, correspondiendo a dos tercios de los síndromes hipotónicos y corresponde a lesiones en el encéfalo y en la médula espinal. El objetivo inicial, debe ser demostrar o descartar compromiso del SNC, cuyas causas son las más frecuentes en Neonatología y pueden corresponder a la encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular mayor o igual a grado III, cuadros sépticos con o sin focalización en SNC, enfermedades metabólicas, etcétera.

Si el cuadro clínico se acompaña de falta de fuerza, localizará la lesión en el sistema nervioso periférico (SNP), formado por la segunda motoneurona, nervio periférico, unión neuromuscular y músculo.

Nos ayudará en el diagnóstico localizatorio la anamnesis del paciente. La historia prenatal de abuso de drogas, infecciones tipo TORCH, antecedente de encefalopatía hipóxico-isquémica que producirán lesiones en el sistema nervioso central. En cambio, antecedente de polihidroamnios y disminución de movimientos fatales harán sospechar lesiones periféricas. Es importante considerar dirigidamente en la anamnesis el uso de fármacos por parte de la madre, en especial benzodiazepinas y sulfato de magnesio. Las primeras provocan en el RN una depresión significativa del SNC y un efecto de menor envergadura en el SNP, en especial a nivel muscular. El sulfato de magnesio determina un bloqueo de la unión neuromuscular y también un efecto depresor del SNC. Estos efectos farmacológicos en el RN pueden ser muy significativos, pero siempre transitorios, por lo cual un diagnóstico acertado, sumado a medidas de sostén adecuadas, será trascendente en el pronóstico (Tabla 56-2).

Otros antecedentes a considerar para localizar la lesión son síntomas clínicos de RN como compromiso de conciencia o crisis convulsivas, los que deben plantear focalización en el SNC. El examen clínico también puede entregar elementos de ayuda. La presencia de dismorfias, manchas en la piel, macrocefalia o microcefalia debe hacer sospechar la presencia de malformación del SNC. La disminución o ausencia generalizada de reflejos osteotendíneos (ROT) se observan en compromiso del SNP. La presencia de un nivel, vale decir un punto marcado de diferencia en fuerzas y sensibilidad entre segmentos corporales en el eje cefalocaudal, debe plantear la posibilidad de una lesión medular (Tabla 56-3).

Al examen físico siempre se debe buscar la presencia de dismorfias. RN con síndrome de Down son muy hipotónicos y también lo son RN con síndrome de Prader Willi (Capítulo 13: *Reanimación neonatal*), quienes además son generalmente pequeños, con leves dismorfias, ausencia de succión y motilidad espontánea, pero paradójicamente con un compromiso ventilatorio menor al esperado.

Finalmente, para descartar el compromiso del SNC, hoy tiene gran importancia el uso de imágenes, en especial la resonancia magnética (RM) de cerebro o en su defecto la tomografía computarizada (TC).

Tabla 56-3. Signos neurológicos localizatorios

Signos neurológicos	Localización
Compromiso de conciencia Crisis convulsivas	Encéfalo
Nivel de lesión: existencia de punto, de cefálico a caudal, en el cual se inicia el déficit motor y/o sensitivo. Compromiso de esfínteres: evidencias como retención urinaria o ausencia de reflejo anal.	Lesión medular
Compromiso pares craneanos III-IV y VI	Miastenia Botulismo
Reflejo fotomotor alterado	Botulismo
Compromisos pares craneanos bulbares	Miastenia Botulismo
Ausencia de ROT	Compromiso de segunda motoneurona Polineuropatías
Fuerzas asimétricas	Poliomielitis

Si realizado el enfrentamiento anterior se concluye que la presencia de un compromiso del SNC no es la causa del SHRN, se deberá entonces considerar que la causa está localizada en el SNP. Nuevamente el objetivo es intentar localizar el lugar de la lesión. Como primer acercamiento se deberá buscar antecedentes familiares de enfermedades neuromusculares como miastenia *gravis*, por la posibilidad de una miastenia *gravis* transitoria del RN, o de distrofia miotónica, por la posibilidad de una distrofia miotónica congénita en el RN. Respecto de esta última posibilidad, aún en la ausencia de antecedente explícito, se deberá examinar a la madre buscando signos de miotonía clínica, por la posibilidad de una enfermedad oligosintomática en la madre. El examen clínico del RN puede entregar claves diagnósticas importantes, por ejemplo, la ausencia generalizada de ROT, que es más probable de encontrar en lesiones de segunda motoneurona o de nervio periférico; mientras que la presencia de restricciones en rangos articulares es más propio de compromiso de nervio periférico o músculo.

Además de los elementos clínicos mencionados, en el estudio del SNP se debe considerar el uso de técnicas de laboratorio, entre las que destacan el nivel sérico total de creatinfosfoquinasa (CK total), la electromiografía (EMG), el test de Tensilón, la biopsia de músculo y nervio periférico y exámenes inmunológicos y de biología molecular, que cobran cada vez más importancia en la actualidad. El nivel de CK total es un buen indicador de destrucción muscular, por tanto, un nivel persistentemente alto debe hacer sospechar la presencia de una enfermedad muscular distrófica. Se debe considerar sí, que los niveles de CK se deben tomar luego de 48 a 72 horas posparto, pues el parto, espontáneo o no, eleva la CK en plasma. También pueden elevar artificial y transitoriamente la CK procedimientos como punciones venosas reiteradas y/o instalación de catéteres intravasculares. La EMG es un procedimiento electrofisiológico, operador dependiente, que permite evaluar la conducción de nervio periférico, determinar la presencia de denervación y/o compromiso estructural muscular, y el estado funcional de la unión o placa muscular. El test de Tensilón es una prueba farmacológica, que consiste en la administración de un bloqueador de la enzima acetilcolinesterasa (edrofonium en dosis de 0,05 a 0,15 mg/kg, por vía intravenosa), para aumentar la cantidad de acetilcolina en la unión neuromuscular y así objetivar un bloqueo a ese nivel. El uso de edrofonium es la elección en este tipo de test, pues es un fármaco de muy corta acción (hasta 10 a 15 minutos máximo), lo cual disminuye los problemas por estimulación prolongada en receptores muscarínicos (aumento significativo de secreciones bronquiales y peristaltismo intestinal). La biopsia muscular permite objetivar y determinar el tipo de alteraciones morfológicas en músculo y nervio periférico. Por último, los exámenes inmunológicos, como antirreceptor antiacetilcolina y de biología molecular, permiten el diagnóstico certero de una serie de enfermedades en la cuales los autoanticuerpos o la mutación génica responsable están ya identificados.

Una vez realizado el enfrentamiento localizatorio ya mencionado, es importante considerar las características propias de cada una de las enfermedades del SNP que más frecuentemente determinan un SHRN, que presentaremos a continuación.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA MOTONEURONA DEL ASTA ANTERIOR

Atrofia musculoespinal tipo 1 o enfermedad de Werdnig Hoffman. La atrofia musculoespinal (AME) es una enfermedad en la cual se produce una degeneración progresiva de las motoneuronas de la asta anterior de la médula, relacionada con una deleción o mutación puntual homocigota de la copia telomérica del gen SMN (*survival motor neuron*). Existen tres variantes clínicas descritas para esta alteración cromosómica,

clasificación basada en la velocidad de progresión de la discapacidad y la edad de inicio de la enfermedad. La AME1, también conocida como enfermedad de Werdnig Hoffman, es una enfermedad que comienza antes de los 6 meses, nunca se logra la sedestación independiente y la muerte ocurre antes de los 2 años de edad. En la AME2 los síntomas comienzan antes de los 18 meses de edad, nunca logran la bipedestación y la muerte ocurre luego de los dos años de vida, pero no alcanzan la adultez. En la AME3, también conocida como enfermedad de Kugelberg-Welander, los síntomas comienzan luego de los 18 meses, logran la bipedestación y la muerte ocurre en la adultez.

En la AME1, el inicio de la sintomatología usualmente ocurre durante los 4 primeros meses de vida, puede comenzar en el período de RN o aun prenatalmente, manifestándose en este caso con disminución de la motilidad fetal. Se observa en estos pacientes una hipotonía generalizada, con motilidad importantemente disminuida, en especial hacia proximal. Los ROT están ausentes, los músculos faciales usualmente están respetados, pero se evidencia debilidad bulbar (dificultades en succión-deglución). Existe un compromiso ventilatorio evidente, secundario a una debilidad de músculos intercostales. El llanto y la tos son débiles. El diagnóstico de esta enfermedad está basado en la actualidad en la demostración de la deleción descrita, presente hasta en el 98% de los casos. La EMG es de gran relevancia en el estudio diagnóstico inicial. El estudio histológico muscular ha perdido importancia en el estudio diagnóstico. No existe tratamiento específico, recomendándose solo medidas de soporte.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN A NERVIOS PERIFÉRICOS

Polineuropatías congénitas. Las neuropatías congénitas son enfermedades raras, que en ciertas ocasiones se pueden presentar en el período de RN como un SHRN. Conceptualmente estas neuropatías se manifiestan como polineuropatías, vale decir, compromiso de más de dos nervios periféricos. Las características clínicas se asemejan bastante a las de AME1, destacando la hipotonía, falta de motilidad espontánea en las extremidades, el compromiso ventilatorio y de succión-deglución. La falta de fuerza es especialmente distal y los ROT se encuentran abolidos. La presencia de deformidades articulares puede estar también presente.

Las neuropatías que se pueden presentar en el RN son del tipo hipomielinizante, desmielinizante y axonal. Pueden afectar tanto a nervios motores como sensitivos, aunque habitualmente el compromiso es mixto (sensitivo-motor). Varias de estas enfermedades corresponden a enfermedades genéticas, la mayoría autosómicas recesivas, aunque también existen casos dominantes o ligados a X. El diagnóstico se basa en el estudio EMG.

Existen una serie de enfermedades neurodegenerativas o metabólicas, que entre sus manifestaciones pueden determinar compromiso del SNP, manifestándose como polineuropatías, pero raramente lo hacen en el período neonatal y habitualmente el compromiso del SNC comanda el cuadro clínico. Ejemplos de ellos son la enfermedad de Leigh, la enfermedad de Krabbe y la neuropatía axonal gigante.

El pronóstico de estas polineuropatías presentes en el período neonatal es severo, produciendo la muerte durante los primeros años o meses de vida, usualmente por insuficiencia respiratoria asociada a aspiración. No existe tratamiento específico para estas enfermedades, solo se recomiendan medidas de soporte.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Miastenia neonatal transitoria. El cuadro clínico se presenta por bloqueo de receptores de acetilcolina (AchR), por autoanticuerpos (Ac-AchR) transferidos transplacentariamente desde la madre miasténica al feto. Se presenta solo en el 10% a 15% de los RN de madres miasténicas. No existe relación entre la intensidad del cuadro clínico en el RN y el de la madre, sí hay relación con los niveles de Ac-AchR en la madre.

Es una enfermedad transitoria del RN, que se inicia en los primeros cuatro días de vida, por lo que la recomendación es mantener hospitalizado en observación a todo hijo de madre miasténica por al menos de 72 a 96 horas. El cuadro dura en promedio dos semanas, pero se puede prolongar hasta ocho. Clínicamente se caracteriza por dificultades alimentarias, hipotonía y falta de fuerzas generalizadas, dificultades respiratorias y llanto débil. Ptosis se ve en no más del 50% de los pacientes.

El diagnóstico se sospecha por el antecedente materno, se puede plantear fehacientemente por una prueba de Tensilon®. Se confirma el diagnóstico con la determinación plasmática de Ac-AchR en el RN.

El tratamiento se realiza con Mestinon® (metilsulfato de neostigmina), en dosis de 0,05 mg/kg, por vía intravenosa o subcutánea 20 minutos antes de la alimentación o por sonda orogástrica 30 minutos antes de la alimentación. En casos muy sintomáticos se ha utilizado exanguinotransfusión, con resultados inconsistentes.

Síndromes miasténicos congénitos. Los síndromes miasténicos congénitos (SMC), son enfermedades hereditarias en las cuales el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular está comprometido por uno o más mecanismos específicos, determinados por varios defectos genéticos. La presentación clínica puede ocurrir en cualquier momento de la vida, sin embargo, lo más frecuente es que ocurra en los primeros años de vida y también en el período de RN. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son hipotonía generalizada, falta de fuerzas generalmente fluctuante durante el día, llanto y succión débil, apnea y dificultades respiratorias. Ptosis y oftalmoplejía son síntomas más propios de la presentación más tardía.

Bloqueo farmacológico de placa. La placa muscular puede ser bloqueada farmacológicamente, en forma transitoria, provocando un cuadro de SHRN que puede ser bastante intenso, al punto de requerirse apoyo ventilatorio. Los fármacos comunicados que pueden provocar este problema son el Mg^{++}, usualmente luego de la administración de sulfato de magnesio a la madre por pre o eclampsia. El Mg^{++} provoca un bloqueo presináptico que se mantiene por alrededor de 72 horas y usualmente se presenta con niveles por sobre 4,5 mEq/L.

Los otros fármacos corresponden a aminoglicósidos, los cuales también provocan un bloqueo presináptico. Usualmente el bloqueo por estos antibióticos se produce luego de un par de horas de su administración en grandes dosis (vía peritoneal o intravenosa) y/o asociado al uso de otros bloqueadores de placa, como parte de procedimientos anestésicos.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN EL MÚSCULO

Las miopatías que se pueden manifestar en el período neonatal son un número importante. A continuación, se revisarán aquellas que con mayor frecuencia se presentan en este período de la vida.

Distrofia muscular congénita. La distrofia muscular congénita (DMC) es una miopatía que se puede manifestar clínicamente en el período de RN, de herencia generalmente autonómica recesiva, determinada por un defecto en la membrana basal y/o matriz extracelular de las células musculares, que lleva a una destrucción de estas células, manifestándose histológicamente en cambios distróficos.

Se han descrito más de 40 variantes. Existe una tendencia creciente a clasificarlas de acuerdo a sus defectos génicos o moleculares, sin embargo, desde una perspectiva clínica es más adecuado clasificarlas en dos grandes grupos: DMC sin compromiso del SNC y DMC con compromiso del SNC. Entre las primeras tenemos las con déficit total o parcial de laminina α2 o merosina, las debidas a mutaciones en el gen FKRP (gen de la fukutina), la DMC de Ullrich y la DMC que evoluciona con espina rígida en la que frecuentemente hay mutaciones del gen SEPN1. Entre las DMC con compromiso del SNC están incluidas, la DMC de Fukuyama, la enfermedad músculo-ojo-cerebro y el síndrome de Walker-Warburg.

Distrofia miotónica congénita. Es una enfermedad multisistémica, que se puede presentar en diferentes etapas de la vida. La forma congénita se presenta en el 25% de los nacidos de madres portadoras de la enfermedad. El embarazo se caracteriza por cursar con polihidroamnios y disminución de movimientos fetales. El cuadro clínico del RN afectado se caracteriza por hipotonía generalizada, falta de fuerzas, hipotonía facial, dificultades en succión-deglución, artrogriposis e insuficiencia ventilatoria. Al nacer frecuentemente requiere apoyo ventilatorio, pero usualmente son capaces de ventilar en forma independiente luego de algunos días. No presentan miotonía al nacer y esta aparece a inicios de la edad escolar. Estos niños invariablemente muestran un atraso en el desarrollo, que es global y que incluye retardo mental.

La causa genética de esta enfermedad se relaciona con una repetición aumentada del triplete CTG en el gen DMPK.

Miopatías congénitas. Corresponden a un grupo de miopatías que está continuamente en expansión en número. En la actualidad comprende un grupo de alrededor de 60 entidades. Existe una marcada variabilidad fenotípica, presentándose en forma grave en el RN o en formas leves en etapas más tardías de la vida. Las miopatías congénitas tradicionalmente se clasifican según los hallazgos en la biopsia muscular como central *core*, *multicore*, nemalínica, miotubular y desproporción congénita del tipo de fibra. En cada una de ellas hay varios genes involucrados y la herencia puede ser autonómica recesiva, dominante o ligada a X. En el período de RN se pueden presentar con hipotonía variable en intensidad, falta de fuerzas, compromiso de ventilación y succión-deglución y puede haber contracturas.

Miopatía metabólica. La enfermedad de Pompe o glicogenosis tipo II, es una enfermedad lisosomal, autonómica recesiva, debida a un déficit en la enzima α-glucosidasa, lo que determina depósito generalizado de glicógeno. Este depósito está localizado preferentemente en cerebro, corazón, hígado y músculos. La severidad y edad de inicio se relaciona con el porcentaje de actividad enzimática residual.

Clínicamente la forma infantil se presenta, en promedio, entre el primer y segundo mes de vida. Los síntomas iniciales más frecuentes son la cardiomiopatía, asociada a hipotonía, falta de fuerzas dificultad para alimentarse y respirar y hepatomegalia progresiva. El cuadro clínico de presentación es bastante similar al de la AME1; sin embargo, se diferencia por algunos hallazgos del examen clínico, entre los que destacan la presencia de cardiomiopatía, macroglosia, ROT más bien disminución de ellos, y se puede encontrar hepatomegalia. El diagnóstico se confirma por el déficit de actividad de α-glucosidasa en fibroblastos y se confirma con diagnóstico genético molecular.

La terapia de reemplazo enzimático en la forma infantil se encuentra aún en discusión. Al parecer disminuiría la velocidad de progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

Abbassi-Ghanavati M, Alexander JM, McIntire DD *et al.* Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother. Am J Perinatol 2012; 29(10):795-99.

Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. Semin Pediatr Neurol 2008; 15(1):10-20.

Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS. Infantile Pompe disease on ERT-Update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 2012; 160 C(1):69-79.

Hantai D, Nicole S, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes: an update. Curr Opin Neurol [Internet] 2013; 26(5):561-68.

Harris SR. Congenital hypotonia: clinical and developmental assessment. Dev Med Child Neurol 2008; 50(12):889-92.

Jain RK, Jayawant S. Evaluation of the floppy infant. Paediatr Child Health (Oxford) 2011; 21(11):495-500.

Laugel V, Cossée M, Matis J *et al.* Diagnostic approach to neonatal hypotonia: Retrospective study on 144 neonates. Eur J Pediatr 2008; 167(5):517-23.

Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: Perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. Develop Med Child Neurol 2011:586-99.

Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. Neuromuscular Disord 2004:635-49.

Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG. Congenital myopathies: An update. Curr Neurol Neurosci Rep 2012; 12(2):165-74.

Parano E, Lovelace RE. Neonatal peripheral hypotonia: clinical and electromyographic characteristics. Child's Nerv Syst 1993; 9(3):166-71.

Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? J Child Neurol 2004; 19(6):439-42.

Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. Pediatr Rev 2009; 30(9):e66-76.

Prior TW. Spinal muscular atrophy diagnostics. J Child Neurol 2007; 22(8):952-56.

Sparks SE. Neonatal Hypotonia. Clin Perinatol [Internet]. Elsevier Inc; 2015; 42(2):363-71.

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Á. González M. • A. Molina E. • P. Toso M.

57

La hiperbilirrubinemia, que se manifiesta clínicamente como ictericia (coloración amarilla de piel y mucosas), se produce secundaria a la acumulación de bilirrubina cuando esta supera los 5 a 7 mg/dL en la sangre. Es una de los signos clínicos más frecuentes de la vida y en particular en el período neonatal, en que está presente en más del 50% de los recién nacidos (RN) de término y 80% de los pretérmino durante los primeros días de vida. Es patológica cuando el nivel de bilirrubina sobrepasa el percentil 95 para la edad en horas de vida y es una de las causas más frecuentes de hospitalización en el período neonatal.

A diferencia de otros grupos etarios, en la menor parte de los casos, se trata de una causa patológica (siendo la principal la enfermedad hemolítica por isoinmunización por grupo ABO, aunque es más severa la por grupo Rh). Si bien la mayoría de las veces es un hecho fisiológico que no requiere tratamiento, en determinadas condiciones la hiperbilirrubinemia puede producir un daño grave y permanente en el sistema nervioso central (SNC) y por esta razón es necesario identificar estas condiciones para intervenir y prevenir sus consecuencias.

Dentro de los desafíos en el abordaje de esta patología se encuentran el diferenciar causas fisiológicas de aquellas patológicas, la variabilidad en la precisión de la estimación clínica de la bilirrubinemia, la adecuada decisión de solicitud de bilirrubinemia, considerando el hecho de que su *peak* se presenta usualmente en el contexto extrahospitalario (3er a 5to día de vida) y la evidencia insuficiente para su manejo (límites de corte para tratamiento), especialmente en el RN enfermo o prematuro.

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

La bilirrubina proviene de la degradación de la ferriprotoporfirina XI por la heme-oxigenasa, proceso que ocurre en todas las células nucleadas del organismo, dado principalmente por el catabolismo de la hemoglobina de los glóbulos rojos (75%) y el resto por la destrucción de productos de la eritropoyesis inefectiva y fuentes no hemoglobínicas (ver Figura 57-1). Esta se oxida a biliverdina, por acción de la heme-oxigenasa, a bilirrubina indirecta o no conjugada, que es liposoluble (es decir, que puede atravesar membranas celulares).

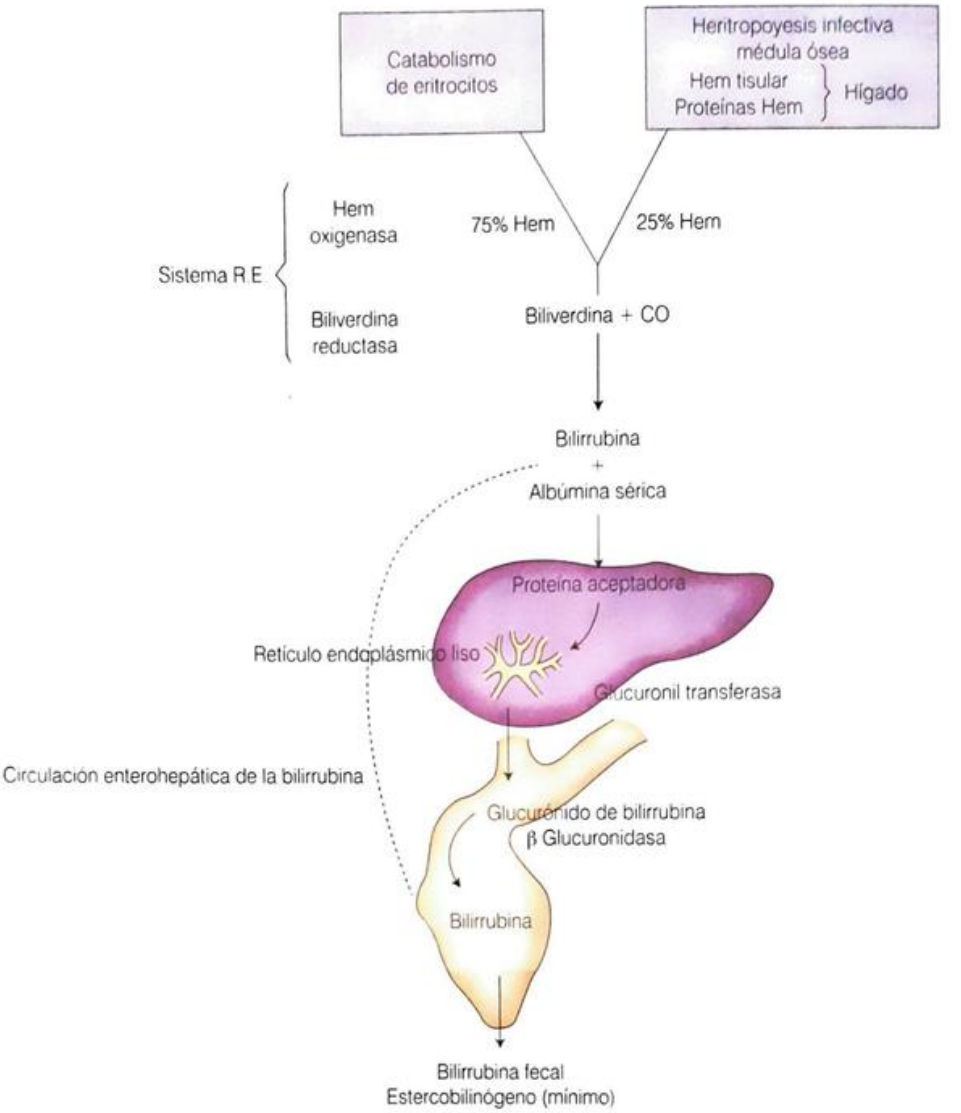
En la vida fetal, al estar conectado el feto con la circulación materna, la bilirrubina es metabolizada principalmente por el hígado materno luego de atravesar la placenta, mientras que en la vida neonatal esta función debe ser asumida por el hígado del RN. La bilirrubina es transportada en unión a albúmina hacia el hígado, donde es captada por una proteína que la introduce dentro del hepatocito para su posterior conjugación con ácido glucurónico (por acción de la enzima glucuronil transferasa), formando lo que se conoce como bilirrubina directa o conjugada, que es hidrosoluble y, por lo tanto, no atraviesa las membranas celulares. Dicha **bilirrubina conjugada** es excretada en forma activa a través de la membrana del hepatocito hacia la vía biliar que la transporta hasta el tracto intestinal, donde es transformada en urobilinógeno (a nivel de duodeno e intestino delgado) por acción bacteriana, para ser eliminada en las deposiciones. Una parte de esta es "desconjugada" del ácido glucurónico por acción de la enzima beta-glucuronidasa en el intestino, para ser reabsorbida a la circulación; proceso que se conoce como **circulación enterohepática**.

Cuando la cantidad de **bilirrubina indirecta o no conjugada** (liposoluble) supera la capacidad de transporte de la albúmina (por ej. por su aumento excesivo, albúmina disminuida o factores que debiliten su unión como la administración de ciertos medicamentos: salicilatos, ibuprofeno, cefalosporinas, sulfonamidas y medios de contraste), aparece la bilirrubina libre, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, con el potencial riesgo de daño al sistema nervioso central.

Ictericia fisiológica. Existen diversos factores que hacen que la bilirrubina aumente en forma "fisiológica" en RN y sea también más susceptible a la hiperbilirrubinemia, como:

- **Producción aumentada de bilirrubina** (comparada con otras edades): debido a múltiples factores, incluyendo la mayor masa eritrocitaria (como adaptación al ambiente de hipoxia relativa *in utero*), vida media inferior de los glóbulos rojos (90 días versus 120 días en el adulto

Figura 57-1. Esquema del metabolismo de la bilirrubina.



sano) y eritropoyesis inefectiva con destrucción de los precursores eritrocitarios inmaduros.

- **Inmadurez del sistema metabólico hepático** (más bien poco activo, ya que el hígado materno mantiene el nivel de bilirrubina fetal bajo y luego de nacer asume bruscamente una mayor carga de bilirrubina):
  - Captación disminuida a nivel hepático.
  - Menor actividad de conjugación de la glucuronil transferasa en los primeros días de vida.
  - Menor capacidad de excreción a través de la vía biliar.
- **Mayor circulación enterohepática:** en los primeros días, secundario a la menor cantidad de bacterias, menor ingesta alimentaria, menor motilidad intestinal los primeros días y niveles elevados de beta-glucuronidasa presente en la mucosa intestinal y leche materna.

Cabe recalcar que la bilirrubina es un potente antioxidante que en niveles apropiados actúa como factor protector de lesiones mediadas por radicales libres de oxígeno, especialmente en el prematuro.

TOXICIDAD

La toxicidad de la bilirrubina sobre el sistema nervioso central se debe a su paso a través de la barrera hematoencefálica, que es un proceso patológico que ocurre en presencia de:

- **Aparición de bilirrubina no conjugada libre:** cuando esta sobrepasa la capacidad de unión a albúmina (especialmente en caso de hemólisis), hipoalbuminemia o alteración de su capacidad de unión.
- **Aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica:** que puede ocurrir en presencia de infección, asfixia, hipoxia tisular, *shock*, hipercapnia, inmadurez (asociada con la prematurez) o hemólisis (aumento de la bilirrubina libre secundario a liberación de fragmentos de ácidos grasos libres que se producen con la destrucción

de membranas y compiten por los sitios de unión a la albúmina).

El paso de bilirrubina hacia el sistema nervioso central puede causar necrosis tisular y alteración de la función mitocondrial neuronal con su consiguiente apoptosis. Esto mediante mecanismos aún no bien establecidos que incluyen: disrupción de los mecanismos enzimáticos y regulatorios celulares, alteración de la liberación de neurotransmisores y síntesis de proteínas y ADN.

Este daño está determinado por factores tales como:

- Tiempo de exposición.
- Inmadurez del sistema nervioso central (mielinización tardía de la vía auditiva en prematuros).
- Nivel de bilirrubina: no existe un número exacto definido sobre el cual se produce daño. Clásicamente se ha utilizado la cifra de 20 mg/dL, que aún se mantiene para el caso de RN de término con hemólisis y otros factores de riesgo, pudiendo ser menor en los prematuros. En el caso de no existir factores de riesgo, se utiliza el valor de 25 mg/dL. Se conoce que más de la mitad de los RNT con cifras sobre 30 mg/dL desarrollan secuelas neurológicas permanentes.
- Mayor cantidad de bilirrubina libre: como en caso de acidosis.
- Barrera hematoencefálica dañada: asfixia, hipoxia, hiperosmolaridad, convulsiones, meningitis, sepsis, hipercapnia.

Dentro de las consecuencias de este daño se encuentran: neuropatía auditiva (grados variables de hipoacusia) y encefalopatía bilirrubínica o kernícterus.

Encefalopatía bilirrubínica o kernícterus

El término kernícterus corresponde al diagnóstico anatomopatológico de impregnación por bilirrubina (decoloración amarilla y muerte neuronal) en los núcleos de la base, especialmente *globus pallidus*, núcleo subtalámico, hipocampo, sustancia negra; núcleos de pares craneanos como son: motor ocular común, patético y vestibular, y cerebelo. Esto debido a que las neuronas son más vulnerables que las células gliales (que presentan mayor cantidad de metabolización) y presentan susceptibilidad selectiva en distintas regiones del cerebro.

Su manifestación clínica, la encefalopatía bilirrubínica, puede ser variable, constando de tres fases en su presentación **aguda**:

- **Inicial**: manifestaciones sutiles como letargia, hipotonía, succión débil, llanto agudo y disminución de movimientos espontáneos.
- **Intermedia**: sopor moderado, irritabilidad, tono variable (usualmente aumentado), opistótonos, llanto agudo, rechazo a la alimentación.
- **Avanzada**: sopor profundo o coma, ausencia de reflejo de succión/deglución, opistótonos pronunciado, llanto estridente, apnea, convulsiones y necesidad de reanimación cardiopulmonar.

La forma **crónica** puede ocurrir durante el primer año de vida, con manifestaciones como retraso psicomotor, hipotonía con reflejos aumentados o espasticidad y posteriormente signos extrapiramidales con movimientos atetósicos, balismo, tremor, además de sordera total o parcial, alteraciones oculomotoras (estrabismo o nistagmo), hipoplasia dental y discapacidad intelectual. Se describe como la "tétrada clásica": afectación motora, coclear, oculomotora y dental.

Su diagnóstico se basa en la **clínica** en contexto de un paciente con hiperbilirrubinemia, además de estudios complementarios como son: potenciales auditivos y neuroimagen (RM cerebral con espectroscopia) alterada durante la enfermedad aguda. La presencia de estudio normal durante la fase crónica no descarta su diagnóstico, aunque el estudio anormal lo apoya. Actualmente, es una patología difícil de observar en su forma clásica, siendo sus signos más sutiles muy susceptibles de pasar desapercibidos.

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA

Ictericia fisiológica. La llamada "ictericia fisiológica" es responsable de aproximadamente el 60% de los casos en los RN de término. Habitualmente, aparece desde las 36 h, su progresión cefalocaudal es lenta, alcanzando un *peak* entre los 3 y 5 días que en general no supera los 12 a 15 md/dL. No presenta otros síntomas asociados y es autolimitada (usualmente desaparece antes de los 7 a 10 días), siempre de predominio indirecto. Su diagnóstico es apoyado por el descarte de condiciones patológicas.

Ictericia patológica. La presentan alrededor del 6% de los RN. Son sugerentes de ella: inicio antes de las 24 h de vida, presencia de otros síntomas asociados, aumento sobre 5 mg/dL diarios, predominio directo (sobre 2 mg/dL o 20% del total), o duración sobre 1 semana (hasta 3 si recibe leche materna) en el RN de término y 2 en el de pretérmino. Requiere estudios y eventualmente tratamiento. Puede deberse a causas hematológicas/hemolíticas o no hemolíticas.

Hematológicas / Hemolíticas

Hemólisis por presencia de anticuerpos antiglóbulos rojos transmitidos de la madre al feto durante el embarazo, que producen destrucción de glóbulos rojos y puede ser causada por:

Incompatibilidad de grupo clásico ABO. Ocurre cuando la madre tiene grupo OIV y el RN grupo AII o BII, y la madre se sensibiliza: produce anticuerpos anti-A o anti-B, siendo el tipo IgG que atraviesan la placenta produciendo la enfermedad. La incompatibilidad A-B o B-A no produce enfermedad.

Si bien el 20% de los embarazos tienen incompatibilidad teórica O-B u O-A, un porcentaje menor, cerca del 20% de los RN se sensibiliza y presenta hiperbilirrubinemia importante, siendo el antecedente de un hermano previo con enfermedad hemolítica un antecedente importante.

Clínicamente, se presenta como ictericia dentro de las primeras 24 h con ascenso rápido. Al examen físico se puede

evidenciar hepatoesplenomegalia y palidez. En el estudio de laboratorio, la presencia de Coombs directo (+) tiene una sensibilidad de 40% a 50%, certificando la existencia de sensibilización, lo que indica **mayor severidad**. El Coombs indirecto tiene mejor sensibilidad, pero menor especificidad y bajo valor predictivo, siendo útil en casos dudosos. En el hemograma es frecuente la presencia de microesferocitos y signos de hemólisis, con un recuento de reticulocitos sobre el 6% en las primeras 72 h. Su severidad está determinada por el valor de bilirrubinemia y velocidad de ascenso, que determina además la necesidad de tratamiento.

Incompatibilidad Rh. Ocurre cuando la madre es Rh (-) y el recién nacido Rh (+), determinado principalmente por el antígeno D del grupo Rh (incluye 36 antígenos, siendo 6 los de importancia clínica: D C, E, c, d y e). Del 5% al 15% de la población caucásica es Rh (-). Se desencadena por la producción de anticuerpos tipo IgG ante la exposición materna a sangre fetal, que se unen al glóbulo rojo formando un complejo que es secuestrado en el bazo y en el sistema reticuloendotelial, donde es destruido.

Se presenta con anemia, aumento de la bilirrubina no conjugada y eritropoyesis compensatoria con focos de eritropoyesis extramedular, que determina la aparición de hepatoesplenomegalia. El **examen físico** dependerá de la gravedad de la enfermedad hemolítica, pudiendo encontrarse palidez, ictericia precoz y hepatoesplenomegalia. Cuando la anemia es acentuada y la falla hepática importante, se produce hipoalbuminemia con la consiguiente disminución de la presión osmótica, edema generalizado, falla cardíaca e *hidrops fetalis* (cada vez menos frecuente de ver).

Su pronóstico depende de un buen manejo integrado prenatal (control materno de Coombs indirecto, ecografías seriadas con análisis de Doppler de arteria cerebral media para evaluación de anemia y de eventual cordocentesis y espectrofotometría del líquido amniótico o transfusión intrauterina) y posnatal (que incluye la coordinación del momento del parto con banco de sangre para contar con sangre adecuada y suficiente).

Otras causas de hemólisis. En este grupo encontramos enfermedades poco frecuentes como la microesferocitosis familiar; enfermedad de herencia mendeliana dominante, que se manifiesta con ictericia neonatal en el 50% de los casos. La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es una patología genética ligada al cromosoma X caracterizada por déficit de dicha enzima, encargada de catalizar el primer paso de la vía de las pentosas. El déficit de piruvato-cinasa se debe a un error congénito del metabolismo de la glucosa en el glóbulo rojo, ocurriendo en la mayoría de los casos por la aparición de enzimas mutantes. Se presenta con grados variables de ictericia clínica asociado con anemia y reticulocitosis.

No hemolíticas

Aumento de la circulación enterohepática:

- Ictericia asociada con hipoalimentación por leche materna: en muchos casos en especial si hay dificultades para establecer la lactancia se observan cifras más altas y prolongadas de bilirrubina. Esto por dos causas probables: menor excreción de bilirrubina por las deposiciones (al tomar menos leche tienen menos deposiciones) y el menor tránsito intestinal aumenta la reabsorción enterohepática. Los más casos severos con deshidratación importante llevan a una hemoconcentración, con menor perfusión hepática, favoreciendo la hiperbilirrubinemia. Se presenta en forma más frecuente en aquellas madres con dificultad en establecer adecuada lactancia: cesarizadas, primíparas y en RN prematuros o prematuros tardíos. Constituye cerca del 50% de las hospitalizaciones por hiperbilirrubinemia en nuestro servicio.
  Por mucho tiempo se ha usado el término "ictericia por leche materna" atribuyéndole cierto rol en la patogénesis de la hiperbilirrubinemia. Por una parte, la leche materna tiene alta actividad de la β-glucuronidasa, que favorece la reabsorción de bilirrubina no conjugada a la circulación enterohepática, y cierta acción antibacteriana que disminuiría la acción de bacterias intestinales. Además, se postula un mecanismo más tardío, por interferencia en el metabolismo hepático de la bilirrubina por el pregnandiol, metabolito de la progesterona presente en la leche materna, que inhibiría la conjugación de la bilirrubina en el hígado. Pero la evidencia que soporta esta teoría es pobre y actualmente está en retirada, ya que la mayor parte de los casos de ictericia asociada con leche materna se vincula con hipoalimentación y en muchos de los casos que antes se atribuían a LM al hacer mayores estudios se han identificado otras causas como síndrome de Gilbert, enfermedades de los eritrocitos, hipotiroidismo, etcétera.
- **Obstrucciones del tracto gastrointestinal:** diafragmas duodenales, páncreas anular, enfermedad de Hischsprung, íleo o tapón meconial, estenosis pilórica, malrotación intestinal, donde se produce una mayor reabsorción enterohepática y, por lo tanto, mayores cifras de bilirrubina.

Mayor producción de bilirrubina:

- **Poliglobulia:** la mayor masa eritrocitaria implica mayor producción de bilirrubina. Además, si la hiperviscosidad es importante se afectan la perfusión hepática e intestinal lo que también altera el metabolismo de la bilirrubina.
- **Reabsorción/destrucción de GR en lesiones traumáticas y/o hemorrágicas:** hemorragia digestiva, intracraneana, cefalohematomas, fractura de clavícula, equimosis o CID aumentan la carga de bilirrubina.

Alteraciones en el metabolismo hepático:

Deficiencia de la actividad de la glucuronil transferasa. Hay dos síndromes:

- **Síndrome Crigler-Najjar I y II.** El tipo I es autosómico recesivo. La deficiencia es grave y los RN pueden llegar rápidamente a niveles sobre 25 mg/dL de bilirrubina con riesgo de kernicterus. Se asocia con disfunción hepática

grave y muerte. El tipo II es autosómico dominante, ya que tiene una presentación semejante, pero menos grave con hiperbilirrubinemia importante, requiriendo fototerapia prolongada. El tratamiento con fenobarbital ayuda a disminuir los niveles de bilirrubina. En muchos casos la hiperbilirrubinemia progresa y evoluciona hacia daño hepático permanente, algunos de los cuales se han tratado con trasplante hepático.

- **Enfermedad de Gilbert.** Es más frecuente (3% a 5% de la población) y benigna que el anterior. En ella hay menor capacidad de conjugación de la bilirrubina por menor actividad de la glucuronil transferasa, que se sobrepasa ante situaciones de estrés. Habitualmente, son asintomáticos, pero presentan ictericia moderada ante situaciones que exijan el metabolismo hepático como lo es el período neonatal, en que presentan hiperbilirrubinemia prolongada. Actualmente, es posible hacer estudio genético, ya que se han identificado los genes de esta enfermedad. Reportes recientes muestran que en un porcentaje importante de los RN hospitalizados por hiperbilirrubinemia sin causa aparente se han identificado como portadores de estos genes (Monaghan y cols., 1999; Laforgia y cols., 2002).

Disfunción hepática secundaria a: asfixia, *shock*, insuficiencia cardíaca, hepatitis, TORCH, sepsis, ITU. Esto es relativamente frecuente, generalmente se acompaña de hepatomegalia, alteración de transaminasas, hipoprotrombinemia y el cuadro clínico de la patología de base.

Enfermedades metabólicas-depósito: galactosemia, hipermetioninemia, tirosinemia y otras. La hiperbilirrubinemia generalmente es más tardía, se acompaña de hepatomegalia, disfunción hepática, compromiso neurológico y cuadro clínico de la enfermedad de base.

Otras causas:

- Prematurez: por inmadurez de los distintos procesos del metabolismo de la bilirrubina.
- Hijo de madre diabética.
- Endocrinológicas: hipotiroidismo que se asocia a enlentecimiento de la conjugación y del tránsito intestinal, generalmente da hiperbilirrubinemia prolongada. Hipopituitarismo.
- Trisomías incluyendo síndrome de Down.

CUADRO CLÍNICO

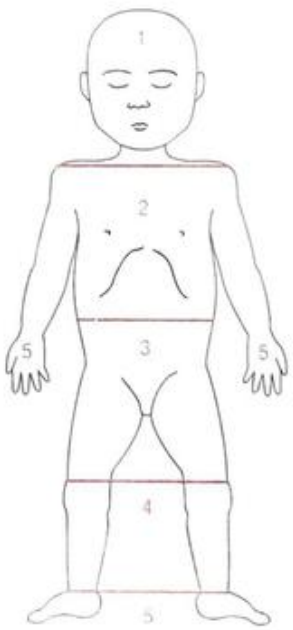
Historia. Se deben recolectar antecedentes familiares y maternos/perinatales, tal como características de la ictericia (momento de inicio, progresión, síntomas asociados como presencia de coluria y acolia), grupo sanguíneo materno, control durante el embarazo, historia de enfermedad en hijos previos, entre otros, con el fin de identificar aquellas condiciones patológicas que pueden producir daño al sistema nervioso central.

Es fundamental descartar causas hemolíticas, evaluar factores de riesgo que favorezcan el daño al sistema nervioso central, momento de aparición y velocidad de ascenso para un manejo adecuado. Toda ictericia de aparición precoz, antes de las 24 h debe considerarse patológica hasta no probar lo contrario. Ascensos rápidos de la bilirrubina > 5 a 8 mg/dL en 24 h o > 0,5 mg/dL/h sugieren una etiología patológica, en especial hemólisis.

Examen físico. Es fundamental el control clínico rutinario del RN en sus primeros días de vida, que debe realizarse en forma más frecuente en caso de presencia de factores de riesgo. La ictericia puede evidenciarse al blanquear la piel mediante presión. Clásicamente, presenta una progresión cefalocaudal descrita por Kramer (en que toman el color primero las zonas centrales del cuerpo que reciben mayor irrigación como la cabeza y tronco superior, avanzando luego hacia la periferia). Esto se correlaciona con los niveles séricos aunque con alta variabilidad (Figura 57-2).

Adicionalmente, se debe buscar presencia de signos de trauma (colecciones de sangre como cefalohematoma), de hepatomegalia (sugerente de infección, enfermedad hemolítica, atresia de vía biliar, hepatitis), esplenomegalia (foco de hematopoyesis extramedular o asociada con infección). Se debe incluir el peso para evaluar posible hipoalimentación.

Figura 57-2. Progresión cefalocaudal de la ictericia: correlación con cifras de laboratorio. Zona 1: 4 a 7 mg/dL; Zona 2: 5 a 8,5 mg/dL; Zona 3: 6 a 11,5 mg/dL; Zona 4: 9 a 17 mg/dL; Zona 5: > de 15 mg/dL. Hay gran variabilidad en la apreciación subjetiva de la ictericia.



Adaptado de: Kramer, 1969.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Bilirrubinemia total/directa. Es importante destacar que no siempre existe buena correlación entre la estimación clínica y el valor plasmático de bilirrubina, especialmente en niños asiáticos, afroamericanos o amerindios. Se recomienda solicitar siempre que exista ictericia en primer día de vida y cuando esta alcance las rodillas. Algunos protocolos sugieren incluso solicitar bilirrubina cada vez que la ictericia alcance los muslos, sobre todo si la evaluación clínica es hecha por personal paramédico. Nosotros solicitamos bilirrubina cada vez que, según estimación clínica, el valor de bilirrubina podría estar ± 2 puntos del valor con el cual se recomienda realizar fototerapia según horas de vida y factores de riesgo (Figura 57-3). También solicitamos bilirrubina si no somos capaces de estimar el nivel de ictericia por el tipo de piel o por contar solo con luz artificial para el examen físico. Se solicita bilirrubina total por micrométodo. No es necesario solicitar bilirrubinemia directa en niños clínicamente sanos. El estándar es el método bioquímico, aunque se pueden usar técnicas espectrofotométricas de estimación de la bilirrubina. El transporte de la muestra debe ser cubierto para evitar la degradación por la luz.

Bilirrubina transcutánea. No disponible en todos los centros, se utiliza más bien como técnica de *screening* (usualmente previo al alta), ya que puede presentar variaciones según raza y la edad del paciente. Si bien tiene muy buena correlación con la bilirrubinemia sérica, se ha descrito que tiende a subestimar el valor real de bilirrubina plasmática en valores altos. En general, se recomienda corroborar con bilirrubinemia al detectar valores sobre 15 mg/dL. No es útil luego de iniciada la fototerapia, ya que disminuye la cantidad de bilirrubina en la piel.

Otros exámenes:

Hemograma/reticulocitos. Puede informar un nivel bajo de hematocrito/hemoglobina si existe una causa hemolítica o pérdida sanguínea en hematomas. Hallazgos al frotis como microesferocitosis, anisocitosis, esquistocitos son propios de cierto grado de hemólisis. No es posible diagnosticar al frotis alguna causa corpuscular de hemólisis durante el período agudo. El aumento de reticulocitos por sobre el 6% es sugerente de una causa hemolítica subyacente. Por otro lado, un recuento de glóbulos blancos alterados o con presencia de fórmulas inmaduras permite sospechar un proceso infeccioso asociado, siendo el más frecuente la infección urinaria.

Grupo, Rh y Coombs directo del RN. Estudio que presenta el mayor rendimiento, ya que indica si existe incompatibilidad teórica. Debe realizarse siempre en ausencia de grupo materno, grupo Rh (-), Coombs indirecto (+), hijo previo con enfermedad hemolítica u otro factor de riesgo como anemia fetal. Además en todo RN que ingrese para fototerapia. La presencia de Coombs directo (+) confirma sensibilización y se correlaciona con mayor gravedad de la enfermedad. El Coombs indirecto lo pedimos para confirmar sensibilización cuando existe alta sospecha y el Coombs directo es negativo.

Albuminemia y gases. Se recomienda su medición en todo caso cercano a niveles de exanguinotransfusión, ya que la alteración de ambos constituye factor de riesgo de encefalopatía bilirrubínica. La acidosis y una relación bilirrubina:albúmina sobre 0,8 (considerándose normal bajo 0,65) favorecen el paso de la bilirrubina a través de la barrera hematoencefálica.

Estudio de segunda línea:

- *Screening* **G6PD.** Se sugiere su realización con antecedente de padre afectado, o concentración de bilirrubina que persiste elevada a pesar de fototerapia intensiva sin otra causa conocida. En caso de valor normal y alta sospecha, se debe repetir estudio a los 3 meses de vida.
- **Hormonas tiroideas.** En caso de ictericia severa prolongada puede ser de predominio indirecta o directa.
- **Galactosemia.** Se sugiere realizar test de sustancias reductoras en orina en caso de ictericia severa persistente, sobre todo en asociación con otros síntomas sugerentes.

TRATAMIENTO

Decisiones terapéuticas de acuerdo al nivel de bilirrubina

Como mencionamos más arriba, al enfrentarnos a un RN con ictericia, nos preguntamos si corresponderá a una causa patológica o fisiológica, además de identificar si tiene factores de riesgo que pueden producir daño al sistema nervioso central. El valor de bilirrubina de acuerdo a la edad del RN nos permitirá definir la necesidad de tratamiento según las tablas disponibles que consideran distintos grupos de riesgo. La Tabla 57-1 y la Figura 57-3 muestran los grupos de riesgo y criterios de ingreso a fototerapia que usamos en nuestro servicio. Esta recomendación se basó en un estudio prospectivo propio, que incluyó a 396 RN de término sin hemólisis y sin causa conocida de hiperbilirrubinemia en que evaluó distintos criterios de tratamiento.

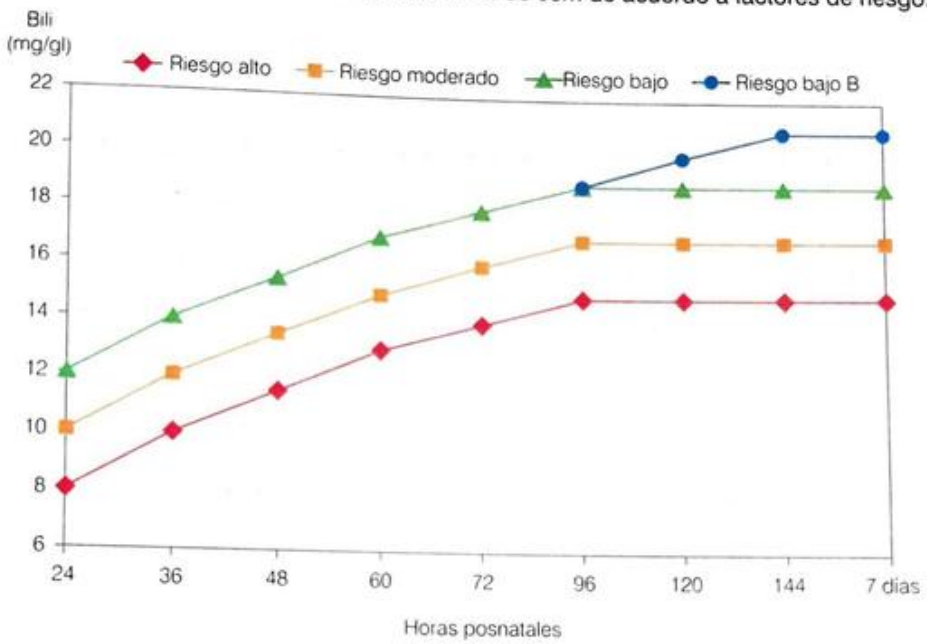
En 1994 y luego 2004 la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó gráficos orientadores para el manejo en recién nacidos sobre 35 semanas de edad gestacional (Figura 57-4). Tienen la desventaja de no tener validación por estudios prospectivos, pero son utilizadas ampliamente. Ellos tienen valores de corte superiores a los utilizados previamente, pero especifica claramente grupos de riesgo en que debe aplicarse distintos puntos de corte. Los valores recomendados por la AAP son muy similares a la recomendación de nuestro servicio, con la excepción de que toleran niveles de hasta 2[illegible] después del 5to día en niños sin factores de riesgo. En nuestra experiencia son pocos los RN con bilirrubinemia > 19 mg/dL que consiguen regresión espontánea, por lo que preferimos tratarlos, pero es una alternativa mantenerlos con observación muy estricta, asegurar su alimentación y seguimiento en [illegible]

h para evaluar si necesita tratamiento. Lamentablemente, ha existido cierta relajación en algunos médicos al tolerar estos valores más altos y en los últimos años se ha descrito un aumento de los casos de kernícterus en los EE.UU. luego de la implementación de los criterios AAP, pero la mayor parte de los casos es por descuido en identificar a los niños de riesgo, no usar el nivel indicado y falta de seguimiento.

Fototerapia

Técnica utilizada desde el año 1950, cuyo mecanismo consiste en la entrega de energía como fotones que son absorbidos por las moléculas de bilirrubina en la piel y tejido subcutáneo, dando paso a la foto isomerización de la bilirrubina, transformándola en productos no tóxicos, principalmente lumirrubina, fácilmente eliminable por la vía biliar y en menor grado por vía urinaria.

Figura 57-3. Recomendaciones para el uso de fototerapia en RN ≥ 35 sem de acuerdo a factores de riesgo.

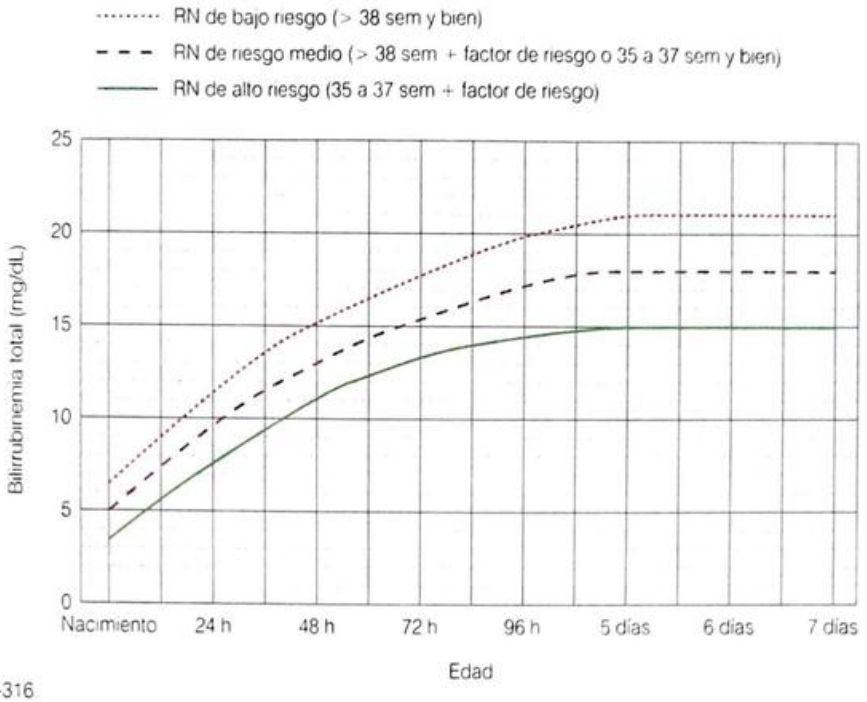


Servicio Neonatología Hospital Universidad Católica de Chile. En aquellos niños de bajo riesgo, en muy buenas condiciones, que se alimentan muy bien, puede tolerarse la curva B. Factores de riesgo detallados en Tabla 57-1.

Tabla 57-1. Grupos de riesgo para desarrollar encefalopatía bilirrubínica usados para indicación de fototerapia en Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

I. Grupo de bajo riesgo (curva superior): Debe utilizarse solo para RN de término (≥ 38 sem) sanos, sin signos de hemólisis ni otros factores de riesgo
II. Grupo de riesgo moderado (curva intermedia): Deberá considerarse esta opción si hay: • Antecedentes de niños anteriores que requirieron fototerapia. • Edad gestacional de 37 sem. • Dificultades para establecer lactancia, baja de peso cercana o > 10% (cuidado con madres cesarizadas y primigestas). • Cefalohematomas, mascara equimótica, hemorragias. • Poliglobulia. • RN con incompatibilidad O – A o B sin sensibilización comprobada [Coombs D (-)]. • Dificultades geográficas o socioculturales para asegurar un control oportuno del RN.
III. Grupo de alto riesgo (curva inferior): Debe utilizarse para los RN con 1 o más de los siguientes factores de riesgo: • Causas hemolíticas: incompatibilidad Rh o grupo clásico con Coombs (+) o signos de hemólisis evidentes. • Prematuros (35-36 sem). • Antecedentes de asfixia o depresión severa (pH cordón ≤ 7,0 y/o Apgar 5 min ≤ 3 y/o signos clínicos de asfixia). • RN con infección comprobada o signos clínicos de sepsis.

Figura 57-4. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para fototerapia en RN normales (rangos según factores de riesgo). Subcomité de hiperbilirrubinemia.



Pediatrics 2004; 114:297-316.

Los equipos estándar consiste en una caja con 6 a 10 tubos fluorescentes de 20 watts cada uno, que se colocan a una distancia de aproximadamente 30 cm del niño, dando una irradiancia de 8 a 10 uW/cm². Estos tubos de luz blanca o espectro ultravioleta generan calor, aumentan las pérdidas de agua y pueden generar quemaduras en la piel si se usan en forma inapropiada. Tradicionalmente los pacientes deben cambiarse de posición cada 2 a 4 h para que la fototerapia actúe sobre toda la superficie corporal. Esto es importante cuando se usa luz blanca, esta no se acerque a menos de 30 cm para evitar quemaduras o sobrecalentamiento. También se recomienda retirar de la piel vaselina u otro lubricante mediante un baño previo al inicio de la fototerapia, con el fin de disminuir el riesgo de quemaduras. Existen focos de luz halógena de alta intensidad que entregan mayor irradiancia pero también generan calor.

Actualmente, disponemos equipos que entregan fototerapia en el espectro de luz azul (430 a 490 nm) que es altamente efectiva y tiene la ventaja que no genera calor, por lo que puede acercarse dando mayor dosis de irradiancia. También existen equipos que transmiten la luz azul por un haz de fibra óptica a una mantilla que va en contacto directo con la piel, permitiendo dar fototerapia en zona de decúbito. La efectividad de la fototerapia depende de:

- Irradiancia: dosis de luz por cm² de superficie corporal. El mínimo efectivo es de aproximadamente 5 μW/cm², mientras que el máximo alcanzable oscila entre 30 y 40 μW/cm².
- Superficie corporal expuesta.
- Distancia de la fuente de luz: habitualmente no más cerca de 30 cm (como el caso de la luz blanca, que genera calor). En el caso de la luz azul, se puede acercar a 15 o 20 cm del niño en caso necesario. Existen mantillas de luz fría permiten dar fototerapia en contacto con la piel.
- Espectro de luz: idealmente con luz azul (430 a 490 nm).

Fototerapia intensiva. Cuando se está en cifras de bilirrubina elevadas, menos de 2 mg/dL de la curva de indicación de exanguinotransfusión o mayor de 20 mg/dL, se debe usar fototerapia intensiva, que implica maximizar los factores antes mencionados con el fin de alcanzar una dosis de irradiancia cercana a > 20 μW/cm². Esto se puede lograr de varias maneras:

- Fuentes de luz dobles o triples, con uso de equipos laterales.
- Mantillas de fototerapia de fibra óptica.
- Elementos en la cuna que reflejen la luz (sábanas blancas).
- Menor distancia entre la fuente de luz y el paciente, que puede hacerse con luz azul o fibra óptica.
- Aumentar la superficie corporal expuesta: desvestir por completo al RN, remoción de elementos que obstaculicen el contacto con la piel (como el pañal mediante el uso de recolector y el cabello).

Cabe recalcar que no se recomienda la exposición a la luz solar, cuya dosis no puede ser controlada, puede causar hipertermia y daño asociado con la exposición a radiación

Fórmula 57-1.

Score = 15 (si edad gestacional es ≤ 38 semanas) – 7 x (edad en días al inicio de la fototerapia) – 4 x (valor de bilirrubina de indicación de fototerapia por AAP – valor de bilirrubina al suspender fototerapia) + 50.

UV. Además, no se recomienda la interrupción rutinaria de la lactancia materna durante la fototerapia excepto en casos severos que lo ameriten.

La fototerapia es un tratamiento que no carece de efectos adversos, dentro de los que se incluyen:

- Aumento de pérdidas insensibles a través de la piel o aumento de las deposiciones (que se tornan más frecuentes y líquidas).
- Separación de los padres y alteración del apego.
- Hipertermia o hipotermia en pacientes prematuros (al desvestirlos), por lo que se recomienda control periódico de temperatura.
- Daño retiniano, por lo que se debe utilizar protección ocular con antifaz, cuidando el aseo ocular para prevenir conjuntivitis.
- Síndrome del niño bronceado: la coloración oscura, café-grisácea de la piel, sangre y orina en pacientes con ictericia colestásica (bilirrubina conjugada), expuestos a fototerapia.
- *Rash* cutáneo.
- Se ha descrito la hipocalcemia y deficiencia de riboflavina (que usualmente resuelve luego de 24 h de la suspensión).

Todos estos efectos adversos son reversibles y no se han descrito efectos tóxicos significativos a largo plazo.

Cáncer. En el último tiempo se han publicado algunos trabajos que relacionan la fototerapia con el desarrollo posterior de cáncer (particularmente leucemia no linfocítica), sin embargo, aún la asociación es débil y sin evidencia concluyente. Es por esto que la recomendación es reservar la fototerapia solo para aquellos casos con indicación real e indicarla en forma prudente.

Dentro de las **contraindicaciones** se encuentran la porfiria eritropoyética (sugerida por historia familiar, que se relaciona con mayor fotosensibilidad) y uso de medicamentos conocidos por aumentar la fotosensibilidad.

Control bilirrubinemia. Se debe realizar al menos cada 8 a 12 h en todo niño de alto riesgo y cada 4 a 6 h en aquellos con cifras cercanas a la indicación de exanguinotransfusión. En el resto de los casos se puede controlar cada 24 h, considerando siempre que la evaluación clínica se pierde y que este constituye la única evaluación confiable. En fototerapia simple es esperable un descenso del 6% al 20% en las primeras 24 h, mientras que en fototerapia intensiva aproximadamente el 30% al 50% en el mismo plazo.

Criterio de alta de fototerapia. No existe consenso en esta materia. En la práctica se espera al menos una cifra menor a la inicial bajo la curva de alto riesgo. Según la recomendación de la AAP 1991, se debe esperar al menos dos valores bajo 11 mg/dL en la hospitalización inicial y bilirrubinemia bajo 14 mg/dL en caso de rehospitalización. Por su parte, la NIH recomienda un valor mayor o igual a 3 mg/dL inferior del límite de corte.

Recientemente, se ha publicado un nuevo *score* con el fin de predecir el riesgo de rebote en RN cursando su primera hospitalización por fototerapia luego de la suspensión de esta (AAP 2017). Ellos identificaron los factores más importantes en determinar el riesgo de rebote que fueron: la menor edad gestacional, un requerimiento precoz de fototerapia y el valor de bilirrubinemia al alta. Con ellos confeccionaron un *score* de riesgo para rehospitalización, que resultó de gran precisión. Dentro del cálculo del *score* se incluyen: prematurez bajo 38 semanas, días de vida al inicio de la fototerapia y diferencia entre el valor actual posfototerapia y la indicación de fototerapia para las horas de vida y curva de riesgo. Un *score* bajo 20 implica un riesgo de rebote menor al 4%, mientras que un valor sobre 30 conlleva un riesgo de rebote mayor al 10% (Fórmula 57-1).

Ejemplo: RN 37 sem, ingresó a fototerapia a las 60 h de vida (2,5 días) con bilirrubina de 16 mg/dL (según AAP foto > 14,5), luego de 12 h de fototerapia tiene bilirrubina de 13 mg/dL, su *score*= 15 - 7x2, 5 - 4(14,5-13)+50=15-17,5-6+50=41,5. Esto significaría un alto riesgo de rebote, entonces, se sugiere continuar en fototerapia.

Con un valor de 10 mg/dL se logra obtener un *score* menor a 30, en este ejemplo, lo que se asociaría con riesgo menor a un 10% de rebote. Si el RN fuera de 38 semanas (indicación de fototerapia > 16,5 mg/dL), el *score* sería 19; entonces bastaría con solo 12 h de fototerapia y se podría dar de alta con bajo riesgo de rebote.

El uso de este *score* y los criterios indicados previamente permitiría tomar la decisión de suspender la fototerapia en forma más segura. Se sugiere la realización de un control posterior a la suspensión de la fototerapia en 24 a 48 h según factores de riesgo, teniendo presente la posibilidad de rebote.

Terapias complementarias

Alimentación. Es importante corregir y mantener una hidratación adecuada, idealmente por vía enteral, sin descontinuar la lactancia. El inicio precoz de la lactancia ayuda en la disminución de niveles de bilirrubina. **No existe indicación de suspender la lactancia materna**, pero sí puede ser necesario muchas veces suplementar con fórmula, especialmente en caso de hipoalimentación, asegurando un aporte adecuado. Recordar que la fototerapia aumenta las pérdidas de agua, por lo que recomendamos aportar el 20% más de lo recomendado para su edad.

Si el valor de bilirrubina es muy alto, se limita el tiempo al pecho para privilegiar el tiempo bajo fototerapia. Ciertas prácticas de suplementar con agua o suero glucosado no tienen fundamento y tienen un efecto negativo tanto para la lactancia como para la evolución de los niveles de bilirrubina.

Seguimiento. La ictericia del RN aparentemente sano alcanza su valor máximo entre el 3er y 5to día de vida, cuando la mayoría de las veces el RN y su madre están en su casa, lo que hace fundamental el seguimiento precoz en especial si existe algún factor de riesgo. Deben programarse controles post-alta de fácil acceso, con control precoz en caso de alta antes de 48 h de vida, baja importante de peso y/o lactancia no bien establecida o niveles de bilirrubina cercanos a cifras que requieren tratamiento.

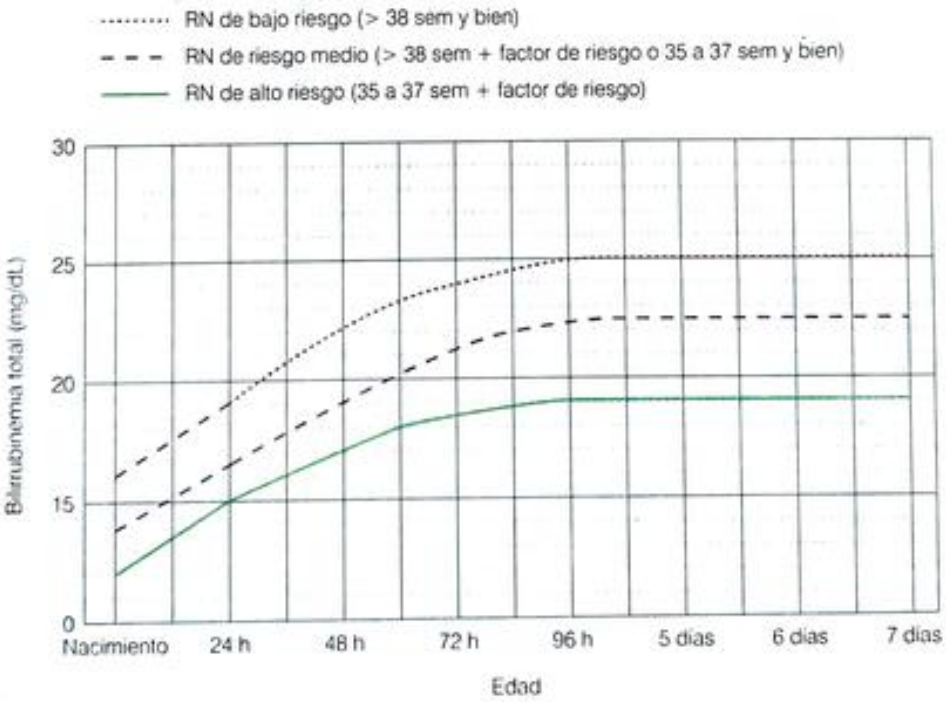
Exanguinotransfusión

Consiste en el recambio de sangre a través de la vena umbilical y fue descrito inicialmente por Diamond en 1947. Inicialmente, su objetivo fue la remoción de los anticuerpos maternos en la sangre del recién nacido con eritroblastosis. Cuando se descubrió la relación entre bilirrubina indirecta y kernicterus, su objetivo principal fue disminuir la bilirrubinemia y prevenir el daño cerebral, extendiéndose a todos aquellos pacientes con cifras peligrosas de bilirrubinemia. Aunque en algún momento fue un procedimiento muy frecuente en UCI neonatal, en la actualidad, con la mejoría en la técnica de fototerapia y medidas de prevención, su uso ha disminuido en forma significativa.

Su aplicación constituye uno de los temas problemáticos de la medicina neonatal, ya que no existe suficiente evidencia empírica sobre los valores de corte para su indicación y se sabe que presenta un riesgo de mayor de morbimortalidad asociado. Por otra parte, como se está usando una conducta menos agresiva en aquellos RN de término de aspecto sano con hiperbilirrubinemia, se han reportado un aumento de riesgo de encefalopatía bilirrubínica. El balance costo beneficio representa un desafío constante en la toma de decisiones, que debe ser siempre evaluada caso a caso y considerando los potenciales riesgos versus el beneficio.

Para su indicación se han sugerido distintos criterios, los más usados y nosotros recomendamos son los propuestos por la AAP en 2004 (Figura 57- 5). Además, se proponen los siguientes criterios en RN de alto riesgo como los con enfermedad hemolítica Rh sensibilizados: bilirrubina ≥ 5 mg/dL al nacimiento (en que la ET podría disminuir la necesidad de ET posteriores al remover anticuerpos maternos y glóbulos rojos sensibilizados), presencia de hidrops fetal o anemia severa (la ET permite la corrección de la anemia mediante la administración de glóbulos rojos), velocidad de aumento de la concentración de bilirrubina > 0,5 mg/dL/h. La urgencia en su realización depende de la severidad y presencia de signos neurológicos, en cuyo caso no se justifica el tratamiento inicial de prueba con fototerapia (aunque esta se debe iniciar de forma intensiva durante la preparación del procedimiento).

Figura 57-5. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para exanguinotransfusión en RN normales (rangos según factores de riesgo). Subcomité de hiperbilirrubinemia.



Pediatrics 2004; 114 297-316

Preparación para la exanguinotransfusión. Por ser un procedimiento no exento de riesgos, se dan las siguientes recomendaciones iniciales:

- Realización en unidad de cuidados intensivos.
- Contar con la presencia de un neonatólogo o pediatra que conozca las posibles complicaciones asociadas y que cuente con experiencia previa.
- Poner al paciente en una cuna radiante de procedimientos.
- Estricta monitorización cardiorrespiratoria, de saturación y presión arterial.
- Instalación de sonda nasogástrica y succión gástrica antes de comenzar el procedimiento.
- Instalación de catéteres umbilicales: idealmente arterial y venoso (para hacerla isovolumétrica, de modo tener mayor estabilidad hemodinámica y menos riesgo de errores). Si no es posible obtener las dos vías, puede usarse un catéter venoso de doble lumen o por último un catéter de un lumen.
- Inmovilizar al RN y contar con la ayuda de una enfermera para mejor monitorización clínica de signos vitales, llevar registro de los volúmenes intercambiados y preparar medicamentos necesarios.
- Solicitar sangre reconstituida (GR y PFC) compatible. Solicitar GR < 7 días. En caso de no contar con sangre del grupo adecuado, considerar el uso de sangre OIV- Rh negativo.
- Mantener sangre a transfundir a 37 °C o al menos a temperatura ambiental (28 °C). Si esta tiene más de 48 h, medir pH y potasio en la bolsa.

Características de la sangre para recambio. El **grupo sanguíneo** debe ser compatible con la sangre del niño y de la madre, debiendo efectuarse las pruebas cruzadas correspondientes. Para el RN con incompatibilidad Rh usar sangre Rh(-) con el grupo clásico del niño. Si el niño es grupo clásico A o B y solo se cuenta con GR O-IV Rh(-), se pueden usar GR O-IV(-) con plasma del grupo del niño. Para la incompatibilidad de grupo clásico usar GR O-IV con plasma del grupo del niño. Esto porque la sangre O-IV puede tener altos títulos de anticuerpos anti-B o anti-A. En incompatibilidad de subgrupos usar sangre que no contenga el antígeno sensibilizador.

Técnica. El procedimiento consiste en el recambio de un volumen que corresponde a dos volemias, equivalente a **160 a 180 mL por kilo**. Se conoce que el recambio de una volemia remueve aproximadamente el 72% de la sangre del RN; mientras que dos volemias remueven el 87% del volumen. Esto permite disminuir la bilirrubinemia a aproximadamente cerca de la mitad de los valores previos a la exanguinotransfusión. Idealmente, es preferirlo hacerlo con técnica **isovolumétrica** usando dos vías centrales una para retirar (generalmente usamos la arteria umbilical) y otra para administrar el volumen de sangre usando bombas de infusión. Esto debe hacerse en forma lenta, en al menos 2 h, produce menos cambios hemodinámicos y tiene menos riesgo de errores. Si no es posible obtener las dos vías, puede usarse un catéter venoso de doble lumen. En caso de disponer un catéter venoso de un solo lumen hay que realizarla por la técnica de **alícuotas**, alternando sacar y luego infundir sangre fresca en alícuotas de 10 a 20 mL. Esto requiere una estricta monitorización de los volúmenes extraídos e infundidos, ya que son frecuentes los errores. Debe reponerse gluconato de calcio al 10%, 1 mL cada 100 mL de sangre recambiada y controlar gases arteriales, electrólitos y glicemia inmediatamente posprocedimiento o en caso de síntomas.

Complicaciones:

- Hipotensión: al retirar grandes alícuotas de sangre, desbalance entre volumen administrado y retirado.
- Sobrecarga aguda de volumen.
- Alteraciones metabólicas: hipocalcemia, hiperkalemia, acidosis metabólica.
- Arritmias, bradicardia, *shock* o paro cardíaco.
- Apnea, cianosis.
- Vasoespasmo, trombosis.
- Enterocolitis necrotizante o perforación intestinal.
- Trombocitopenia, usualmente leve a moderada.
- Embolia aérea o tromboembolismo (posible paso a circulación sistémica a través del foramen oval, causando infartos).
- Infección asociada con transfusión, incluyendo el VIH.
- Muerte, sobre todo cuando es realizado por personal inexperto. Valores descritos varían entre el 0,3% al 1% de los casos, más susceptibles serían los prematuros.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA POR INCOMPATIBILIDAD Rh

Lo ideal es que el neonatólogo esté informado con anticipación, para preparar una eventual reanimación y en casos graves contar con sangre para una transfusión inmediata de existir una anemia severa. Por esto se debe disponer **de glóbulos rojos O-IV Rh (-) para administrar 10 mL/kg** en la misma sala de reanimación. Dentro del estudio, se debe **solicitar** bilirrubinemia total y directa de cordón, hematocrito, grupo, Rh y Coombs directo de cordón. Hemograma con recuento de reticulocitos. Es característica la presencia de muchos eritroblastos en el frotis. Se debe **hospitalizar** e iniciar fototerapia intensiva en todo RN Rh(+) hijo de madre Rh(-) con evidencia de sensibilización, hasta asegurar gravedad y evolución de la enfermedad hemolítica. El tratamiento específico de la eritroblastosis es la ET que se realiza de acuerdo a los siguientes criterios:

Exanguinotransfusión precoz. Sobre la base de las cifras de bilirrubinemia y hemoglobina obtenidas de sangre de cordón, o a un ascenso rápido en las primeras horas de vida. Su finalidad es corregir la anemia y prevenir que la bilirrubina llegue rápidamente a cifras potencialmente tóxicas, retirando los GR sensibilizados del niño y los anticuerpos maternos del torrente circulatorio. Criterios para ET precoz:

- Hemoglobina de cordón menor de 12 mg/dL.
- Bilirrubinemia total de cordón mayor de 4 mg/dL.
- Ascenso de bilirrubinemia > 0,5 mg por h.

Exanguinotransfusión tardía. Después de las 6 a 8 h de vida. El criterio usado es la recomendación de ET para RN de alto riesgo de la AAP 2004 (Figura 57-5). Un ascenso de la bilirrubina > 0,5 mg/h a pesar de fototerapia es también indicación de recambio. Es importante que este ascenso sea mantenido y no coincida con el rebote posrecambio.

Los controles de bilirrubina deben hacerse con bilirrubina total y directa. Los RN con eritroblastosis grave tienen con frecuencia también un aumento de la bilirrubinemia directa, fenómeno que se ha llamado **síndrome de espesamiento biliar**. De modo que el control de la bilirrubina total puede inducir a un uso inadecuado de fototerapia y de indicación de ET.

En aquellos casos en que se presenta una incompatibilidad de subgrupo Rh, el comportamiento de la enfermedad, así como el tratamiento son semejantes a la enfermedad hemolítica Rh. Dentro de los subgrupos Rh, la enfermedad más severa es producida por el subgrupo c y E. Estos niños tienen el riesgo de desarrollar una anemia más acentuada que la fisiológica, generalmente llegando a un nádir a la tercera o cuarta semana de vida. Deben seguirse por eventual necesidad de transfusión más tardía y se recomienda suplementación con ácido fólico inicial y luego con fierro.

Inmunoglobulina intravenosa. Se ha comprobado que su uso precoz en dosis altas intravenosas puede frenar el ascenso de bilirrubina y disminuir la necesidad de exanguinotransfusión. Su mecanismo de acción no está bien dilucidado. Se cree que bloquearía los receptores Fc del sistema reticuloendotelial, impidiendo la destrucción rápida del complejo GR-anticuerpos anti Rh.

No hay un régimen establecido de las dosis a usar, aunque la recomendación AAP 2004 es 0,5 a 1 g/kg en 2 h, lo más precoz posible. También se han usado 800 mg/kg/día por 3 días. En cuanto a su evidencia, existe un metaanálisis (Alcock & Liley, 2002) que muestra que efectivamente se disminuyen las ET y el tiempo de hospitalización, pero no existe evaluación del pronóstico a largo plazo. Otro metaanálisis (Cortey, 2014) en relación con el manejo de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO muestra una disminución del riesgo de exanguinotransfusión y días de fototerapia, siendo bien tolerada. En contra, existe el hecho de su alto costo.

En nuestra experiencia su uso ha demostrado ser efectivo en disminuir los niveles de bilirrubina y la necesidad de exanguinotransfusión en RN con eritroblastosis moderada. En aquellos casos con enfermedad severa o hidrops, todos requieren ET, por lo que no debería usarse IgIV. En casos con enfermedad leve bastaría el manejo con fototerapia.

Prevención: evitar la sensibilización de la madre Rh(-) cuidando de no administrar sangre Rh(+) cuando requiera transfusiones (no solo debe ser Rh(-), es decir, sin el antígeno D, sino también verificar si es C negativa), prevenir la sensibilización durante el parto mediante la administración de inmunoglobulina anti-Rho(D) (Rhogam) en las 72 h posparto a todas las madres Rh(-) no sensibilizadas que han tenido un RN Rh(+). Esta indicación también es válida en el caso de abortos, sobre todo porque no se conoce el grupo sanguíneo del feto.

HIPERBILIRRUBINEMIA DEL PREMATURO

Los RN ≤ 36 semanas constituyen más del 30% de los ingresos a las UCI neonatales, y se conoce que es un grupo vulnerable a tener un resultado neurológico adverso a menores niveles de bilirrubina versus los RN de término. A mayor prematurez, mayor la inmadurez de las distintas fases del metabolismo de la bilirrubina, por cual estos pacientes pueden llegar a niveles mayores y más prolongados de bilirrubinemia en el período neonatal y también presentar daño neurológico con valores más bajos que un RNT. En ellos son más frecuentes los factores que aumentan el riesgo de toxicidad de la bilirrubina, en especial una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, se desconocen los valores exactos sobre los cuales se presenta dicho daño.

Las manifestaciones clínicas en este grupo tienden a ser más sutiles que en los RN de término, dada una arquitectura neuronal inmadura y condiciones que pueden enmascarar los síntomas (ventilación mecánica, sedación).

Tratamiento

Fototerapia. Existe fundamento teórico para establecer niveles más bajos de indicación de fototerapia, sin embargo, se sabe que esta implica mayor riesgo en pacientes prematuros y enfermos. A pesar de la publicación de guías de recomendación para inicio de fototerapia en > 35 semanas, el caso de aquellos menores a dicha edad gestacional ha sido menos claro, dada la ausencia de evidencia suficiente que demuestre el nivel exacto de producción de daño en sistema nervioso central. Por este motivo, el manejo de estos pacientes es altamente variable dependiendo de cada unidad de Neonatología. Es así como las guías actuales se basan principalmente en la recomendación de expertos. Actualmente, no hay valores de bilirrubina definitivamente seguros o tóxicos para todos los prematuros. Existe incluso un estudio que mostró un aumento de la mortalidad en RNPT extremos asociado con tratamiento con fototerapia, por causas no bien establecidas. Si bien la evidencia no es tan clara, se debe tener en consideración el potencial daño oxidativo de la fototerapia a las membranas celulares y DNA.

No existe acuerdo ni evidencia de cómo se debe tratar la ictericia en los prematuros extremos. Una práctica habitual es iniciar fototerapia con valores de bilirrubina total mayores al 0,5% del peso (ej.: > 5 mg/dL a un niño de 1.000 g) y realizar ET con valores mayores al 1% del peso en gramos, basado en la observación empírica. En la publicación de Wallenstein 2013 (Figura 57-6) se sugieren rangos de indicación de fototerapia para prematuros entre 28 y 34 semanas según edad gestacional.

Figura 57-6. Recomendaciones de indicación de fototerapia y exanguinotransfusión (ExSTr) para RN prematuros entre 28 y 34 semanas de edad gestacional. Deben realizarse niveles seriados de bilirrubina cada 12-24 h hasta que los niveles declinen. Adaptado de: Wallenstein et al. 2004

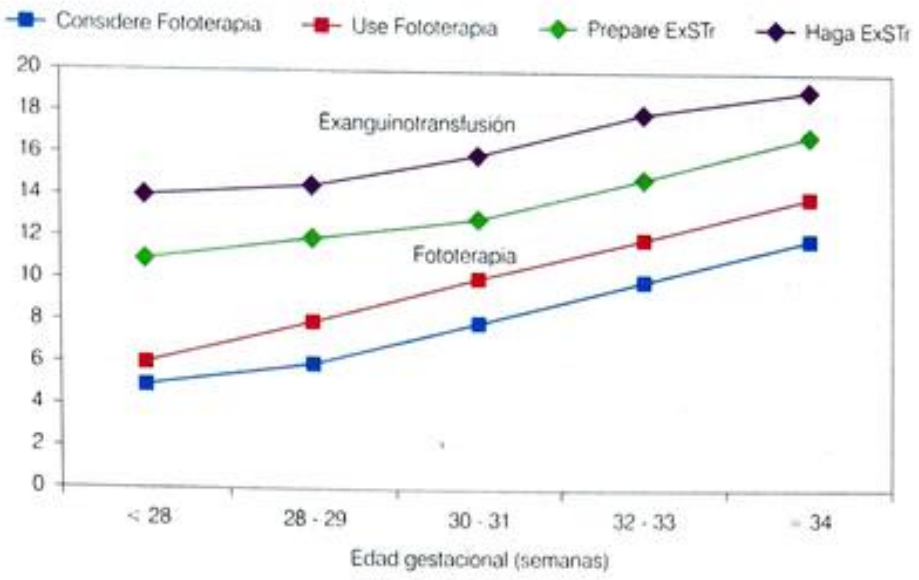


Tabla 57-2. Recomendaciones para fototerapia y exanguinotransfusión de acuerdo a nivel de bilirrubina (mg/dL) para RN prematuros ≤ 34 sem (Servicio de Neonatología, Hospital Universidad Católica de Chile).

Peso de nacimiento	Fototerapia 24 h		Fototerapia 48 h y +		Considerar ET	
Factores alto riesgo	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
< 1.000 g	4	5	6	7	10	12
1.000 a 1.500 g	6	7	8	9	12	15
1.500 a 2.000 g	8	10	10	12	15	18
2.000 a 2.500 g	10	11	11	13	18	20

Según el estudio NICHD 2007, en que se estudió en forma randomizada y controlada el uso de fototerapia en estos prematuros, la terapia considerada más agresiva (es decir, iniciar fototerapia precoz y se suspende solo si después de 24 h es < 5 mg/dL en los de 501 a 750 g y < 8mg/dL en los de 751 a 1.000 g y se reinicia si supera nuevamente estos valores) fue asociada con valores *peak* más bajos, mayor tiempo de uso de fototerapia, se encontró disminución de DBP, menor *ductus* y menos sordera. No se encontró diferencia en mortalidad, desarrollo neurológico y presencia de parálisis cerebral. La fototerapia es particularmente efectiva en RN de pretérmino extremo, pero su exposición excesiva puede causar daño. No se ha demostrado beneficio en el uso de la fototerapia "profiláctica".

Exanguinotransfusión. Es un procedimiento que, con fototerapia adecuada, es rara vez necesario en este grupo de pacientes. Estudios han demostrado una frecuencia tan baja como el 0,25% de los RNPT de extremo bajo peso de nacimiento. Tampoco existe consenso en los criterios de ET en prematuros y no hay trabajos para avalar una determinada pauta. La ET tiene también más complicaciones, especialmente en los prematuros de más bajo peso. Produce alteraciones hemodinámicas, lo que es un riesgo potencial de hemorragia intracraneana. De tal manera que las decisiones deben tomarse en forma individual. La Tabla 57-2 resume nuestras recomendaciones para uso de fototerapia y ET en prematuros.

Fenobarbital. Este medicamento administrado tanto pre como posnatal tiene un efecto en disminuir la hiperbilirrubinemia. Este efecto sería estimulando la actividad de la glucuronil transferasa y aumentando la excreción hepática. En algunos estudios se ha evaluado para disminuir la bilirrubinemia y evitar ET en prematuros. Sin embargo, también se ha reportado mayor depresión respiratoria, por lo que hoy no se usa. Además, existe cierta evidencia de que el fenobarbital podría permeabilizar más el paso de la bilirrubina libre a través de la BHE, lo que a la larga sería aún más dañino.

HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA

La bilirrubina conjugada o directa es hidrosoluble, por lo que no atraviesa membranas celulares. Sin embargo, esta puede competir por los sitios de unión con albúmina, contribuyendo al riesgo de neurotoxicidad. Se diagnostica con un valor de bilirrubina directa correspondiente a más del 20% de la bilirrubina total, su presencia es siempre patológica y dentro de su diagnóstico diferencial se encuentran:

- **Precoz** (primeros días de vida):
  - Galactosemia
  - Hepatitis neonatal
  - Atresia de vía biliar
  - Sepsis
  - Infección fetal: TORCH
  - Fibrosis quística
- **Tardía:**
  - Infección fetal: TORCH
  - Infección aguda: sepsis, urosepsis, infección viral
  - Condiciones genéticas: galactosemia, fibrosis quística, déficit de α-1-antitripsina, síndrome de Dubin-Johnson, hemocromatosis, síndrome de Alagille, trisomía
  - Nutrición parenteral y ayuno prolongado
  - Enfermedad hepática: hepatitis neonatal idiopática, atresia de vía biliar, obstrucción biliar extrahepática

El enfrentamiento será según la causa, y para esto muchas veces existe un desafío para realizar el diagnóstico. La ecografía y pruebas hepáticas son exámenes que permiten orientar el proceso diagnóstico inicial. Se deberá descartar prudentemente las infecciones adquiridas durante el embarazo. Se sugiere tener alta sospecha de malformaciones obstructivas de la vía biliar como la atresia, dado que muchas de ellas tienen tratamiento quirúrgico y si no se realiza una cirugía derivativa precozmente puede evolucionar a cirrosis biliar. En el paciente hospitalizado por otra causas y recibiendo nutrición parenteral prolongada es frecuente observar ictericia colestásica. Esto lo vemos en prematuros con enterocolitis necrotizante complicada, que han requerido tratamiento quirúrgico y ayuno prolongado. El favorecer la alimentación enteral, ciclar la nutrición parenteral y eventual uso de un ácido biliar litolítico como el ácido ursodeoxicólico, son parte del manejo. Luego se irán descartando causas menos frecuentes usando los test específicos para cada enfermedad. Algunas veces se necesitará realizar biopsia hepática.

BIBLIOGRAFÍA

Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune hemolytic jaundice in the neonate. The Neonatal Cochrane systematic reviews Library 2002; (3):CD003313.

American Academy of Pediatrics, Subcomitee on hyperbilirrubinemia. An Evidence Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004; 114(1):e130-153.

American Academy of Pediatrics. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant of 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114:297-316.

American Academy of Pediatrics, Subcomitee on hyperbilirrubinemia. Practice Parameters: Management of Hyperbilirubinemia in the healthy fullterm newborn. Pediatrics 1994; 94:558-65.

Bengtsson S *et al.* A Follow-up Study of Hyperbilirubinemia in Healthy, Full Term Infants Without Isoinmunization. Acta Paediatr Scand 1974; 63:70-80.

Bhutani VK *et al.* Predictive Ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near term newborns. Pediatrics 1999; 103:6-14.

Cortey A *et al.* Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins in the management of neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: A meta-analysis. Arch Pediatr 2014; 21(9):976-93.

Ennever J *et al.* Blue light, green light, white light, more light: Treatment of Neonatal Jaundice. Clin Perinatol 1990; 17:467-81.

González A, Toso P. Hiperbilirrubinemia. En: Tapia JL, González A. Neonatología. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

Grohmann K. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frecuently used methods. Pediatrics 2005; 117:1175-83.

Huang MJ *et al.* Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. Pediatr Res 2004; 56:682-89.

Kramer IJ. Advancement of dermal Icterus in the jaundiced newborn. AJDC 1969; 118:454.

Maisels MJ. Transcutaneus bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of >35 weeks' gestation. Pediatrics 2006; 117:169-73.

Maisels MJ *et al.* Phototherapy for neonatal jaundice. N Engl J Med 2008; 358:920-28.

Morris BH *et al.* Aggressive vs conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. New Engl J Med 2008; 359:1885-96.

Pearl W, Chang *et al.* A Clinical Prediction Rule for Rebound Hyperbilirubinemia Following Inpatient Phototherapy. Pediatrics 2017; 139(3):e20162896.

Shinwell ES *et al.* Effect of position changing on bilirubin levels during phototherapy. J Perinatol 2002; 22(3):226-229.

Ventura Juncá P, Díaz J, González A *et al.* Evaluation of a new criteria for Phototherapy in healthy fullterm infants with non-hemolytic jaundice. Pediatric Res 1997; 41:184A.

Wallenstein M. Jaundice and Kernicterus in the Moderately Preterm Infant. Clin Perinatol 2013; 40: 679-88.

Wickremasinghe A *et al.* Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer. Pediatrics 2016; 137(6):e20151353.

Wong R *et al.* Neonatal Jaundice: Bilirrubin Physiology and Clinical Chemistry. NeoReviews 2007; 8:e58.

Yaseen H *et al.* Does prophylactic phototerapy prevent hyperbilirubinemia in neonates with ABO incompatibility and positive Coombs test? J Perinatology 2005; 25:590-94.

HIDROPS FETAL

A. Sanchez Z. • J. Kattan S.

58

El término hidrops se refiere a una condición fetal en que ocurre acumulación patológica de fluido en tejidos blandos y cavidades serosas. Esta alteración es detectada en la ecografía fetal y se define como la presencia de 2 o más colecciones de líquido anormales en el feto. Estas pueden ser en forma de ascitis (fluido en cavidad abdominal), derrame pleural, derrame pericárdico y edema cutáneo generalizado. También puede encontrarse en forma frecuente edema placentario y polihidroamnios. Clásicamente, el hidrops fetal ha sido clasificado como inmune y no inmune.

Hidrops inmune. Ocurre aloinmunización anti glóbulos rojos fetales cuando una embarazada tiene una respuesta inmunológica a un antígeno derivado del padre que es extraño a la madre y heredado por el feto. Los anticuerpos maternos cruzan la placenta, se unen a antígenos de los eritrocitos del feto causando hemólisis y anemia secundaria, lo que puede llevar a hidrops y muerte fetal. La causa más frecuente de enfermedad hemolítica es por isoinmunización Rh: en una madre Rh (-) y un hijo Rh (+), pero también puede verse ante antígenos atípicos (distintos de D) de los subgrupos del Rh como el c, Kell y E. Hasta la primera mitad del siglo xx la mayoría de los casos de hidrops eran inmunes y correspondían a la enfermedad hemolítica por isoinmunización, sin embargo, especialmente con el uso de inmunoglobulina Rho (D) (RhoGAM®) desde la década del sesenta, esta causa ha disminuido notablemente.

Hidrops no inmune. Se refiere al hidrops en ausencia de anticuerpos maternos anti glóbulos rojos circulantes. Actualmente, son los hidrops fetal no inmunes (HFNI) los responsables de casi el 90% de los casos de esta condición que es de alta letalidad.

INCIDENCIA

La incidencia de hidrops fetal de 1 a 3/1.000 nacidos vivos, ha variado a través del tiempo debido a la dramática disminución de los hidrops inmunes. La incidencia de HFNI varía de 1/1.700 a 1/3.000 embarazos. Sin embargo, HFNI es responsable de cerca del 3% de la mortalidad global en el período perinatal. Se describe que el 50% de los casos diagnosticados *in utero* terminarán en muerte fetal, y de los que nacen vivos el 50% no sobrevive el período neonatal.

PATOGÉNESIS

Todos los HFNI tienen en común, en su fisiopatología, el desbalance en la regulación del movimiento de fluidos entre el espacio intravascular y el espacio intersticial, con un aumento en la producción de líquido intersticial o una disminución del retorno linfático. La patogénesis precisa del HFNI no ha sido bien determinada y depende fundamentalmente de la etiología en cada caso. En hasta el 60% de los casos se puede encontrar la causa en forma antenatal, sin embargo, no se logra determinar una causa específica, incluso en forma posnatal, en hasta el 15% de los casos.

Entre los mecanismos por los que se produce el HFNI se encuentran:

- Reducción en la presión coloide osmótica, por hipoalbuminemia, ya sea por disminución en la producción de albúmina o por aumento de pérdida de albúmina, (ej.: síndrome nefrótico congénito, falla hepática).
- Aumento de la permeabilidad capilar: daño en la integridad capilar, (ej.: infección connatal).
- Obstrucción del retorno venoso o drenaje linfático en las cavidades torácica o abdominal, (ej.: higroma quístico, masa pulmonar).
- Aumento en la presión hidrostática capilar: secundaria a insuficiencia cardíaca primaria o secundaria, o por obstrucción del retorno venoso, (ej.: defecto estructural cardíaco, arritmias, congestión venosa hepática, anemia).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MATERNAS

Síndrome en espejo. Las madres de fetos con hidrops pueden desarrollar un "síndrome en espejo", en que la madre desarrolla aumento de peso y edema que imita el del feto hidrópico. La resolución se produce con el tratamiento del hidrops o con el parto. Puede representar una forma de

preeclampsia, y se caracteriza por edema en aproximadamente el 90% de los casos, hipertensión arterial en el 60%, y proteinuria en el 40% de los casos. Por ser poco común y rara vez sospechado, se desconoce su incidencia. Síntomas adicionales que pueden presentarse en el síndrome en espejo incluyen cefalea, molestias visuales, oliguria, hiperuricemia, aumento de enzimas hepáticas o de creatininemia, trombocitopenia, anemia y hemodilución. En una revisión publicada el año 2010 de 56 casos de síndrome en espejo, el 29% correspondía a isoinmunización Rh, el 18% a embarazo gemelar (de ellos 70% por transfusión feto-fetal) y el 6% por infecciones virales (principalmente Parvovirus B19, seguido de CMV y *Coxsackie* B). Otras causas incluyen malformaciones fetales, arritmias, tumores fetales o placentarios, trastornos metabólicos y casos de causa desconocida. En 4 casos el diagnóstico se realizó posparto. La complicación grave más frecuente fue edema pulmonar con el 21,4% de los casos. El 35,7% falleció *in utero* o en el parto y el promedio de tiempo hasta la desaparición de los síntomas maternos fue de 8,9 días.

Entre otras manifestaciones clínicas maternas, destacan:

- Mayor tamaño uterino para la edad gestacional.
- Disminución de movimientos fetales.
- Sospecha de polihidroamnios.

A pesar de lo anterior, el 35% de los casos es descubierto incidentalmente al momento de una ecografía prenatal. A pesar de que el hidrops es una condición fetal, en muchos casos hay consecuencias maternas que incluyen preeclampsia, anemia, diabetes gestacional, trabajo de parto/parto pretérmino, parto traumático, placenta retenida y hemorragia posparto.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico prenatal de hidrops se establece a través de la **ecografía**, por lo general, durante el segundo trimestre del embarazo. Si se diagnostica durante el primer trimestre es altamente probable que sea síntoma de una aneuploidía. Algunas veces, la etiología puede ser determinada a través de los hallazgos ecográficos y de la localización del edema (transfusión feto-fetal, arritmias cardíacas o alteraciones anatómicas que se asocian con HFNI, ascitis más frecuente en anomalías cardíacas, higroma quístico en aneuploidías, por ejemplo). Un signo inicial de hidrops es una delgada lámina de líquido que rodea los órganos abdominales como el hígado y la vejiga, también puede apreciarse las asas intestinales flotando en este líquido ecolúcido. En la ecografía fetal, el corte transversal del abdomen puede revelar ascitis que al inicio aparece como una lámina ecolúcida alrededor del abdomen (Figura 58-1). También es frecuente el derrame pleural, el que puede ser uni o bilateral con compresión del tejido pulmonar (Figura 58-2). Si se produce antes de las 20 semanas de gestación puede retardar el crecimiento y desarrollo pulmonar, generando una hipoplasia pulmonar, la que se asocia a mayor mortalidad.

El derrame pericárdico fetal puede ser difícil de visualizar con ecografías 2D estándar. Es importante no confundir el

Figura 58-1. Ascitis rodeando vísceras intrabdominales.

Gentileza: Dra. Javiera Fuenzalida, División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Figura 58-2. Hidrotórax. Líquido rodeando pulmones y corazón.

Gentileza: Dra. Javiera Fuenzalida, División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

líquido pericárdico fisiológico o un miocardio hipoecogénico con un líquido pericárdico anormal. La presencia de edema dérmico es otro signo de hidrops aunque más tardío en su evolución. El edema dérmico patológico se describe cuando el grosor del subcutáneo del tórax o cuero cabelludo es mayor de 5 mm (Figura 58-3).

El polihidroamnios se define como una cantidad de líquido amniótico mayor de 24 mL o una bolsa vertical máxima mayor de 8 mm. Está presente en el 45% al 70% de los embarazos complicados con HFNI y es frecuentemente la indicación inicial para la evaluación ecográfica. La placenta puede ser normal, pero puede verse placentomegalia debido

Figura 58-3. Edema subcutáneo.

Gentileza: Dra. Javiera Fuenzalida, División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

a edema intravelloso. En general, un grosor de la placenta de más de 4 a 6 cm es considerado anormal y debe investigarse. Por otro lado, un polihidroamnios masivo puede hacer que la placenta aparezca delgada o comprimida.

ETIOLOGÍA

Las causas de hidrops fetal, inmune o no inmune, se desarrollan a continuación.

Hidrops fetal inmune:

- Enfermedad hemolítica Rh.
- Enfermedad hemolítica por subgrupos sistema Rh (C, c, E, e).

Hidrops fetal no inmune: numerosas alteraciones han sido asociadas con HFNI. La etiología del hidrops puede ser determinada antenatalmente del 50% al 85% de los casos, la mayoría de las restantes son determinadas posnatalmente. A pesar de un estudio anatomopatológico, el 15% al 25% es clasificada como idiopática. La frecuencia de cada etiología depende, en parte, de la edad gestacional al momento de la presentación. El HFNI antes de las 24 semanas de gestación está usualmente relacionado con aneuploidía, mientras que las patologías cardíacas estructurales o alteraciones del ritmo, patologías pulmonares y etiologías infecciosas se presentan después de las 24 semanas.

La Tabla 58-1 muestra las condiciones asociadas con hidrops fetal no inmune.

EVALUACIÓN

No es difícil identificar el hidrops fetal en ecografías. El estudio de la etiología del hidrops debe abarcar un amplio espectro de enfermedades. Es especialmente importante determinar si es que existe una condición potencialmente tratable o si puede recurrir en futuros embarazos, además del momento en que debe realizarse el parto. Varias etiologías pueden identificarse en la ecografía (ej.: transfusión feto-fetal, arritmias y anomalías estructurales cardíacas asociadas con HFNI).

La evaluación comprende:

- **Historia clínica detallada de la paciente y su familia.** Antecedentes médicos e historia reproductiva de la madre, antecedente previo de muerte fetal, neonatal o infantil. Preguntar por consanguineidad, considerar aspectos étnicos, alteraciones heredables relacionadas con hidrops como síndromes genéticos, enfermedades metabólicas, etcétera.
  Debe obtenerse una buena determinación de la edad gestacional y antecedentes de exposición viral, enfermedades, viajes, hemorragias, o uso de fármacos durante el embarazo. Descartar preeclampsia y patología crónica que se asocie con hidrops fetal (ej.: Sjögren, lupus, diabetes descompensada, enfermedad de Graves).
- **Antecedentes de reciente exposición a agentes infecciosos.** Parvovirus B19 es el agente infeccioso más frecuente en el hidrops, alrededor del 14,5% de los casos. Produce anemia fetal severa y miocarditis, lo que provoca insuficiencia cardíaca.
- **Ecografía fetal completa y minuciosa** para determinar alteraciones estructurales, del cordón umbilical y placenta, y estimación del volumen de líquido amniótico. Si se sospecha cardiopatía o alteraciones del ritmo realizar ecocardiografía fetal. Es de extrema importancia realizar estudio Doppler a la arteria cerebral media (ACM) para evaluar la presencia de anemia fetal, que puede ser tratable con transfusión intrauterina. El feto con anemia severa tendrá aumento de la velocidad de flujo en la arteria cerebral media. Idealmente, realizar ecocardiografía fetal.
  - **Exámenes de laboratorio a la madre:**
    - Hemograma completo.
    - Grupo y Rh y detección de anticuerpos (Coombs indirecto).
    - VDRL o RPR.
    - Estudio TORCH y Parvovirus B19.
    - Tinción de Kleihauer-Betke para excluir la posibilidad de una transfusión feto-materna significativa.
    - Pruebas hepáticas, ácido úrico, pruebas de coagulación (sospecha de síndrome en espejo).
  - **Estudio en líquido amniótico:** puede obtenerse para cultivo viral y bacteriano, realizar PCR específicas para parásitos o virus, y cariotipo. Debe guardarse congelado para estudiar, si es necesario, enfermedades de depósito lisosomal y obtener extracción de DNA.
    - PCR para Parvovirus B19, CMV, toxoplasmosis (según sea el caso).
    - Cultivo bacteriano.
  - **Cariograma y eventual** *microarray* (aCGH que puede detectar hasta el 7% de anomalías genéticas no

Tabla 58-1. Condiciones asociadas a hidrops no inmune

Causa	% Casos		
Cardiovascular	17%-35%	Malformaciones	Hipoplasia de corazón izquierdo Hipoplasia de corazón derecho Ventrículo único Transposición de grandes arterias Canal A-V, CIA, CIV Tetralogía de Fallot Enfermedad de Ebstein Cierre prematuro del *ductus* Tronco arterioso
		Arritmias	*Flutter* auricular Taquicardia paroxística auricular Wolf Parkinson White Taquicardia supraventricular Bloqueo completo AV
		Cardiomiopatías Tumores cardiacos Anomalías vasculares	
Cromosómicas	7%-16%	Síndrome de Turner 45X, mosaicismo 45X/46XX Trisomías: 21, 18, 13 18q +; 13q -; Triploidías	
Hematológicas	4%-12%	Transfusión fetomaterna, Hemorragia *in utero* Deficiencia enzimática de la serie roja (G6PD); Alfatalasemia Trombosis de grandes vasos Leucemia; aplasia de serie roja	
Infecciosas	5%-7%	Parvovirus B19; Citomegalovirus; Toxoplasmosis Sífilis; Herpes; Rubéola; Virus *Coxsackie* Leptospirosis	
Torácicas	6%	Malformación adenomatoidea quística Hernia diafragmática Masa intratorácica; secuestro pulmonar, neoplasia pulmonar Quilotórax Obstrucción de la vía aérea Linfangectasia pulmonar	
Transfusión feto-fetal	3%-10%	Transfusión feto-fetal Síndrome gemelo acárdico	
Anomalías tracto urinario	2%-3%	Atresia o estenosis uretral; valvas uretrales posteriores Síndrome nefrótico congénito (tipo finés) Síndrome de Prune Belly	
Gastrointestinales	0,5%-4%	Vólvulo intestinal; malrotación intestinal; duplicación intestinal Peritonitis meconial Colestasia; atresia biliar; fibrosis hepática Hepatitis; necrosis hepática Malformaciones vasculares hepáticas Tumores o quistes hepáticos	
Displasia linfática	5%-6%		
Tumores, incluyendo corioangiomas	2%-3%		
Displasia esquelética	3%-4%	Displasia tanatofórica; osteogénesis imperfecta; acondrogénesis Polidactilia y costillas cortas Hipofosfatasia	
Sindromáticas	3%-4%	Síndrome de Noonan; artrogriposis; *pterigium* múltiple Síndrome de Neu Laxova; síndrome de Sea Shokeir Distrofia miotónica; síndrome Saldino-Noonan Síndrome Francois Tipo III	
Errores congénitos del metabolismo	1%-2%	Enfermedad de Gaucher; gangliosidosis GM1 Síndrome de Hurler; enfermedad Niemann-Pick Mucopolisacaridosis IV; mucolipidosis tipo I + II Deficiencia de piruvatoquinasa; galactosialidosis	
Misceláneos	3%-15%		
Desconocida	15%-25%		

detectables en el cariograma). Deben ofrecerse cuando esté disponible en todos los casos de HFNI. En nuestro centro también se dispone de PCR para estudio rápido de aneuploidías (se puede tener antes de 24 h el resultado), muy útil en casos de emergencia en que se debe definir conducta a seguir y se puede orientar el diagnóstico de trisomías 13, 18, 21 y estudiar los cromosomas sexuales.

- **Estudio en sangre fetal** (si puede obtenerse) o del RN:
  - Hemograma
  - Grupo y Rh, Test de Coombs Directo
  - Serología TORCH/viral
  - Proteínas, albúmina, pruebas hepáticas (en algunos casos)
  - Cariotipo y eventual *microarray*

MANEJO

Manejo prenatal

Derivación urgente a especialista en medicina materno-fetal, ya que algunas situaciones deben considerarse emergencias prenatales, en especial tras las 16 a 18 semanas. Se realiza *triage* según edad gestacional, etiología, y severidad del hidrops. Apoyo y monitorización de la madre y del feto durante el embarazo, realizando perfil biofísico y estudio ecográfico Doppler frecuente de arteria umbilical y de ACM (arteria cerebral media). Este seguimiento puede guiar tratamientos para salvar la vida del feto con transfusiones *in utero*, cardioversión fetal, o instalación de drenajes *in utero* (*shunts*) e, incluso, decidir interrupción del embarazo cuando sea necesario.

El parto debe ocurrir en un centro terciario con un equipo obstétrico y neonatal preparado. Al momento del parto, el hidrops aumenta el riesgo de trauma al nacer debido a distocia de tejidos blandos, hemorragia posparto y placenta retenida. La aspiración por punción del derrame pleural o ascitis antes del parto puede reducir el riesgo de distocia y facilitar la resucitación neonatal.

Terapia fetal. Derivar a especialista materno-fetal y evaluación por genetista. Las opciones de terapia fetal dependen de la etiología y edad gestacional al diagnóstico y de las posibilidades del centro donde se encuentra la embarazada:

1. **Transfusión intrauterina por anemia:** Si existe alta sospecha de anemia fetal puede realizarse transfusión fetal con glóbulos rojos OIV Rh (-) filtrados e irradiados.
2. **Punciones repetidas o inserción de derivaciones *in utero*** (*shunts*) para derrame pleural, ascitis o lesiones quísticas torácicas (ej.: drenaje toracoamniótico en malformación adenomatoidea quística).
3. **Tratamiento intravascular o materno con fármacos antiarrítmicos** en caso de taquiarritmia fetal (manejo conjunto con cardiología).
4. **Cirugía láser** para síndrome de transfusión feto-fetal con hidrops (etapa IV).
5. **Cirugía fetal abierta** en que se encuentre disponible o ablación por radiofrecuencia o laser de anomalías estructurales mayores asociadas con HFNI. Estas últimas se han realizado de manera experimental sin buenos resultados hasta ahora.

Manejo posnatal

Reanimación neonatal. Es generalmente compleja y requiere un equipo con preparación avanzada, por lo que se aconseja el traslado de la madre a un centro de atención terciaria antes del nacimiento. La intubación puede ser muy dificultosa por el edema de cabeza, cuello y orofaringe. Si se anticipa una intubación muy dificultosa, puede ser necesario un procedimiento EXIT (ex *utero intrapartum treatment*). Este consiste en una cesárea programada, en la cual se da salida solo a la cabeza, cuello y tórax del RN, y mediante la prolongación de la circulación placentaria por hasta 30 a 60 minutos, se realiza la intubación o traqueostomía del RN antes de ligar el cordón. Esta técnica se ha utilizado en nuestro centro. Requiere la presencia en pabellón de un equipo multidisciplinario con neonatólogo, especialista en medicina materno-fetal, cirujano infantil, anestesista y, en ocasiones, otorrinolaringólogo cuando sea necesario (ver Capítulo 63: *Cirugía fetal*).

Si al ventilar en forma adecuada no se verifica buena oxigenación, se debe plantear la disminución de la presión intratorácica y/o abdominal con pleurocentesis y paracentesis. En caso de disociación electromecánica podría ser necesario realizar una pericardiocentesis.

Examen físico inicial. Orientado a evaluar la reanimación y el diagnóstico de síndromes reconocibles y/o malformaciones asociadas. Solicitar radiografía de tórax y ecografías cerebral, cardíaca y abdominal.

Accesos vasculares. Cateterizar la arteria umbilical para control hemodinámico y extracción de exámenes de laboratorio para así adecuar el manejo ventilatorio y el equilibrio ácido-base. Catéter venoso umbilical para controlar presión venosa central e infundir medicamentos y soluciones.

Ventilación. Puede ser difícil debido a hipoplasia pulmonar, edema pulmonar, ascitis, derrame pleural, barotrauma, hipertensión pulmonar e, incluso, enfermedad de membrana hialina en prematuros. Se debe disponer de ventilación mecánica convencional y de alta frecuencia oscilatoria, ojalá tener también disponibilidad de óxido nítrico inhalado en caso de que sea necesario. El uso de diuréticos (con cuidado para no causar hipovolemia) puede ayudar a reducir el edema pulmonar.

Balance hidro-electrolítico. Restringir ingresos hídricos (40 a 60 mL/kg/día). Cálculo de aportes en relación con "peso seco" (p50 para EG). Los cálculos hídricos posteriores deben ser realizados de acuerdo al estricto control del balance hídrico diario o por horas en los casos más severos.

Peso, diuresis, ELP, electrólitos urinarios y balance hídrico deben ser determinados cuidadosamente. En casos de gran retención hídrica e insuficiencia renal se puede considerar el uso de hemofiltración.

Corregir la anemia. Mantener hematocrito cercano al 40% con transfusión de GR concentrados. Si el hematocrito es < 30% realizar exanguinotransfusión parcial con 50 a 80 mL/kg de GR. Si el problema es una isoinmunización por Rh, la sangre a transfundir debe ser O Rh negativo. Puede ser mejor tolerada una exanguinotransfusión isovolumétrica en RN con compromiso hemodinámico.

Cardiovascular. Si hay compromiso hemodinámico se puede apoyar con drogas vasoactivas a dosis bajas (idealmente evaluar función cardíaca previamente para optimizar manejo). Si un nivel de albúmina bajo contribuye al hidrops se puede aportar albúmina humana o plasma fresco congelado seguido de diuréticos (furosemida 1 mg/kg/dosis). Si hay una taquicardia paroxística, está indicado el uso de antiarrítmicos (ver Capítulo 50: *Emergencias cardiovasculares en el recién nacido*).

Evaluación *posmortem*

Es fundamental en caso de muerte fetal o mortineonato para intentar determinar un diagnóstico y realizar un consejo genético a los padres. Se debe obtener fotografías y radiografías de esqueleto para evaluar posible síndrome dismórfico o displasia esquelética. Recomendar autopsia en casos de diagnóstico desconocido. Almacenar sangre fetal, piel, y líquido amniótico si es posible para posterior estudio (almacenar congelado a -70 °C). Pueden utilizarse para estudio bioquímico o molecular genético posterior. Examinar la placenta (microscopía, histopatología) enfocándose en tumores, anemia fetal, infecciones y trastornos metabólicos.

PRONÓSTICO

El hallazgo de un feto hidrópico está asociado con una mortalidad del 50% al 80%. Pese a los avances en manejo perinatal, esta última no ha cambiado en forma significativa. El pronóstico a largo plazo depende de la etiología, gran parte de las cuales son "no prevenibles", salvo la incompatibilidad Rh y algunas infecciones en las que puede influir, en su incidencia, medidas ambientales (ej.: toxoplasmosis). El riesgo de recurrencia del HFNI depende de la etiología del cuadro y, por esto, es muy importante el estudio etiológico. Anomalías cromosómicas, edad gestacional < 24 semanas y anomalías estructurales fetales (distintas de quilotórax) son indicadores de mal pronóstico. El manejo ha mejorado la sobrevida en casos seleccionados. A menor edad gestacional al diagnóstico del hidrops, peor pronóstico. Cuando se sabe que un embarazo tiene hidrops fetal debe monitorearse cuidadosamente la aparición de síndrome en espejo. Incluso, excluyendo las anomalías cromosómicas, la sobrevida del HFNI es menor al 50%. La mayoría de las causas responde mal a terapias (gran parte de las causas son patologías letales). Sin manejo el pronóstico es ominoso, excepto en algunos casos infecciosos de resolución espontánea o de manejo terapéutico como arritmias o infección por Parvovirus B19. Solo el 25% de los que sobreviven lo hace sin secuelas. El recién nacido vivo con hidrops de causa infecciosa tiene mejor pronóstico de sobrevida (37%).

El hidrops inmune tiene una mortalidad de alrededor del 30% y el no inmune es muy variable de acuerdo a la causa, entre el 50% y el 95%. Debido a la complejidad en el manejo y estudio de estos pacientes, es necesaria la derivación prenatal a centros de medicina materno-fetal y neonatal especializados, donde se cuente con un equipo multidisciplinario con experiencia, con apoyo de especialistas en cardiología, genética y laboratorio molecular y de patología neonatal, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH. Hydrops fetalis: A retrospective review of cases to a large national database and identification of risk factors associated with death. Pediatrics 2007; 120:84-89.

Aburto C, Kattan J. "Hidrops Fetal". En Tapia JL, González A. Neonatología. 3ª ed. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008; 615-23.

Braun T, Brauer M, Fuchs I *et al.* Mirror Syndrome: A Systematic Review of Fetal Associated Conditions, Maternal Presentation and Perinatal Outcome. Fetal Diagn Ther 2010; 27:191-203.

Bukowski R, Saade G. Hydrops Fetalis. Clin Perinatol 2000; 27(4):1007-31.

Burin MG, Scholz AP, Gus R *et al.* Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. Prenat Diagn 2004; 24:653.

Callen P. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000.

Désilets V, Audibert F. Investigation and management of non-immune fetal hydrops. SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynecol Can 2013; 35(10):923-36.

Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. Reprod Toxicol 2006; 21:421.

Escobar I, Poblete A, Becker J *et al.* Epignathus: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Chil Obstet Ginecol 2005; 70(3):173-79.

Fishman E, Ligon A, Mathur A, Chiu M. Index of Suspicion in the Nursery. Neoreviews 2014; 15:e69.

Hartge DR *et al.* Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. Europ J Obstetr Gynecol Reproductive Biol 2015; 195:128-32.

Heinonen S, Ryynanen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79:15.

Lallemand AV, Doco-Fenzy M, Gaillard DA. Investigation of nonimmune hydrops fetalis: Multidisciplinary studies are necessary for diagnosis-review of 94 cases. Pediatr Dev Pathol 1999; 2:432.

Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. N Engl J Med 2000; 342:9.

Murphy JH. Nonimmune hydrops fetalis. Neoreviews 2004; 5:5.

Norton M, Chauhan S, Dashe J. Society For Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #7: Nonimmune Hydrops Fetalis. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:127-39.

Picone O, Benachi A, Mandelbrot L *et al.* Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 2047-50.

Pirhonen JP, Hartgill TW. Spontaneous reversal of mirror syndrome in a twin pregnancy after a single fetal death. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 116:106.

Ramirez MM, Mastrobattista JM. Diagnosis and management of human Parvovirus B19 infection. Clin Perinatol 2005; 32:697.

Randenberg A. Nonimmune Hydrops Fetalis Part I: Etiology and Pathophysiology. Neonatal Network 2010; 29(5):281-95.

Randenberg A. Nonimmune Hydrops Fetalis Part 2: Does Etiology Influence Mortality? Neonatal Network 2010; 29(6):367-80.

Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S *et al*. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80:726.

Vidaeff AC, Pschirrer ER, Mastrobattista JM *et al*. Mirror syndrome. A case report. J Reprod Med 2002; 47:770.

Von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal Parvovirus B19 infection. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:280.

Williams G, Coakley FV, Qayyum A *et al*. Fetal relative lung volume: quantification by using prena- tal MR imaging lung volumetry. Radiology 2004; 233:457.

Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, Flake AW *et al*. Cystic adenomatoid malformation of the lung: Review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. Am J Med Genet 2006; 140A:151-155.

Xu J, Raff TC, Muallem NS, Neubert AG. Hydrops fetalis secondary to Parvovirus B19 infections. J Am Board Fam Pract 2003; 16:63.

ANEMIA DEL RECIÉN NACIDO

J. Fabres B. • M.I. Eugenin S.

59

Es un trastorno caracterizado por la disminución de la masa eritocitaria, reflejada en la concentración anormalmente baja de la hemoglobina (Hb). La definición de valores normales de Hb es difícil en el recién nacido (RN) debido a los cambios fisiológicos constantes que ocurren durante las primeras semanas de vida.

FISIOLOGÍA

Al nacer, el valor normal de Hb en sangre de cordón en los RN de término (RNT) es de 15,9 (13,3 a 18,4 g/dL), considerándose anormales valores menores de 13 g/dL (Hematocrito ~ 39%). Estos valores comienzan a disminuir gradualmente a partir de las tres semanas, alcanzando su valor más bajo alrededor de las 8 a 12 semanas de vida (9,5 a 11 g/dL). En el RN de pretérmino (RNPreT) se consideran valores normales de Hb en sangre de cordón 15,9 ± 2,4 g/dL, alcanzando su valor más bajo entre las 6 a 8 semanas de vida (7 a 10 g/dL). Este proceso, denominado anemia fisiológica, se debe a una disminución de los niveles de eritropoyetina (EPO), disminución de la vida media de los eritrocitos (RNT: 80 a 100 días y RNPreT: 60 a 80 días), menor disponibilidad de precursores eritropoyéticos y mayor velocidad de crecimiento. Esto conlleva la reducción progresiva de la concentración de Hb entre el primer y tercer mes de vida, disminución de los niveles de reticulocitos y disminución de la actividad eritroide medular.

FISIOPATOLOGÍA

La anemia puede clasificarse de acuerdo a tres mecanismos: pérdida de glóbulos rojos o anemia hemorrágica; aumento de la destrucción de glóbulos rojos o anemia hemolítica; y disminución de la producción de glóbulos rojos o anemia hipoplástica.

Anemia hemorrágica

En este tipo de anemia existe un hematocrito (Hto) disminuido o normal, un recuento de reticulocitos normal o aumentado y un nivel normal de bilirrubina (salvo hemorragias retenidas). Cuando la pérdida sanguínea ha sido reciente, por ejemplo, durante el parto, el RN puede encontrarse hemodinámicamente muy comprometido y, sin embargo, el Hto y recuento de reticulocitos iniciales pueden ser normales. El Hto cae más tarde como consecuencia de la hemodilución. Si el sangramiento ha sido crónico, el Hto será bajo desde el inicio, el recuento de reticulocitos alto y habrá normovolemia.

Causas obstétricas: desprendimiento de placenta, placenta previa, incisión de la placenta durante una cesárea, ruptura de vasos anómalos (vasa previa, inserción velamentosa del cordón y ruptura de vasos comunicantes), hematoma del cordón (por várices o aneurisma) y ruptura del cordón (cordones cortos o dismaduros o sección del cordón sin ligar).

Hemorragias ocultas:

Transfusión feto-materna. Puede ocurrir hasta en el 8% de todos los embarazos y puede ser un volumen tan alto como 40 mL. El diagnóstico se realiza mediante la prueba de tinción de Kleihauer-Betke en un frotis sanguíneo materno, para identificar glóbulos rojos fetales. Posibles causas:

- Malformaciones placentarias (corioangioma, coriocarcinoma).
- Procedimientos obstétricos: amniocentesis traumática, versión cefálica externa o interna, parto en nalgas.
- Sangramiento feto-materno espontáneo.

Sangramiento feto-placentario:

- Corioangioma o coriocarcinoma con hematoma placentario.
- Cesárea con el RN mantenido por sobre la placenta.
- Circular de cordón umbilical o prolapso oculto de cordón irreductibles.

Transfusión gemelo a gemelo.

Hemorragia en el período neonatal:

- Hemorragia intracraneana: prematurez, segundo gemelar, parto en nalgas, parto traumático e hipoxia.
- Cefalohematoma extenso.
- Hemorragia retroperitoneal.
- Rotura de víscera abdominal (hígado, bazo).

- Hemorragia suprarrenal.
- Hemorragia gastrointestinal: enterocolitis, lesión por sonda nasogástrica y úlcera péptica. Se debe hacer diagnóstico diferencial con sangre materna deglutida durante el parto o la alimentación al pecho (debe ser descartada mediante el test de Apt).
- Sangramiento umbilical.

Causas iatrogénicas:

- Extracción de sangre para exámenes sin reposición adecuada.
- Sangramiento por procedimientos (punciones venosas, cateterismos, exanguinotransfusión, etcétera).

Anemia hemolítica

Se caracteriza por una disminución del Hto, aumento de los reticulocitos y un aumento de la bilirrubina.

Hemólisis inmune:

- Incompatibilidad por grupo Rh (Anti-D, c, C, e, E, Cw).
- Incompatibilidad ABO (Anti-A, B).
- Incompatibilidad por grupos menores (Kell, Duffy, Kidd, Xg, Lewis, MNS)
- Enfermedades maternas: lupus, enfermedad hemolítica autoinmune, artritis reumatoidea (test de Coombs directo positivo en la madre y en el RN, pero sin anticuerpos para antígenos conocidos de la membrana del glóbulo rojo Rh, A, B, etc.).

Enfermedades hereditarias de los glóbulos rojos:

- Alteraciones de la membrana del glóbulo rojo: esferocitosis, eliptocitosis, estomatocitosis, picnocitosis.
- Defectos enzimáticos: déficit de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa, de piruvatoquinasa, de 5'- nucleotidasa y de glucosa-fosfato isomerasa.
- Hemoglobinopatías: alfa y gammatalasemia, anormalidades estructurales de las cadenas alfa y gamma.

Hemólisis adquiridas:

- Infección: bacteriana o viral.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Déficit de vitamina E y otras deficiencias nutricionales.
- Anemia hemolítica microangiopática: hemangioma cavernoso, estenosis de la arteria renal y coartación severa de la aorta.

Anemia hipoplástica

Se manifiesta por un Hto y recuento de reticulocitos disminuidos y un nivel normal de bilirrubina. Puede haber compromiso de las otras series. A saber:

- Infecciones (Parvovirus B-19 y rubéola).
- Síndrome de Diamond-Blackfan.
- Leucemia congénita u otro tumor.
- Osteopetrosis (provoca eritropoyesis inadecuada).
- Inhibición por drogas.

ESTUDIO Y DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA EN EL RECIÉN NACIDO

Historia familiar. Antecedentes de enfermedades generales y hematológicas; presencia de anemia, ictericia, cálculos vesiculares y esplenectomía.

Antecedentes obstétricos. Embarazo, tipo de parto, uso de medicamentos e infecciones.

Examen físico. Puede orientar al origen de la anemia:

- Mala perfusión, *shock* y acidosis pueden ser secundarios a pérdida aguda de sangre.
- Palidez, pero solo síntomas leves como irritabilidad o dificultad respiratoria, pueden hacer pensar en una pérdida crónica de sangre.
- Ictericia, palidez y hepatoesplenomegalia pueden presentarse en caso de hemólisis.

Exámenes de laboratorio:

- Hb y Hto de cordón.
- Hemograma con recuento de reticulocitos. Es muy importante el frotis del hemograma (Tabla 59-1).
- Grupo sanguíneo, Rh y Coombs directo.
- Bilirrubina total y directa.
- Estudio de coagulación.
- *Screening* de infecciones: congénitas (TORCH) y adquiridas (bacterianas).
- Test de Apt en sangramiento digestivo sin etiología clara.
- Test de Kleihauer-Betke en sangre materna (50 mL de sangre fetal que pasan a la sangre de la madre representan el 1% de células fetales en la circulación materna).
- Mielograma. Rara vez usado, salvo en casos de fallas medulares producto de hipoplasia o tumor.
- Ecografía de cráneo y abdomen.
- Examen anatomopatológico de la placenta.

TRATAMIENTO

El principal tratamiento para la anemia neonatal sigue siendo la transfusión, sin embargo, hay una escasez de estudios controlados y los consensos publicados difieren entre países o son basados en opiniones de expertos. Las siguientes son recomendaciones basadas en la revisión de la literatura existente y deben aplicarse a la luz de las prácticas y experiencias de cada institución. La decisión de transfundir debe ser considerar la condición del niño, sus necesidades fisiológicas y los riesgos inherentes de la transfusión.

- Una anemia leve en un RN sano podrá corregirse sin necesidad de transfusión, asegurándole un adecuado aporte de hierro (2 a 4 mg/kg/día).
- Los RN con enfermedades hemolíticas por incompatibilidad ABO y Rh y que no hayan requerido de una exanguinotransfusión, pueden requerir de una transfusión varias semanas después del nacimiento, por lo tanto, deben controlarse con Hb, Hto y recuento de reticulocitos

Tabla 59-1. Diagnóstico de anemia en el recién nacido

Reticulocitos	Bilirrubina	Test de Coombs	Morfología del GR	Posibilidades diagnósticas
Normal o ↓	Normal	Negativo	Normal	Anemia fisiológica de la infancia o del prematuro; anemia hipoplástica congénita; otras causas de disminución de la producción
Normal o ↑	Normal	Negativo	Normal	Hemorragia aguda (fetomaterna, placentaria, del cordón o hemorragia interna)
Normal o ↑	Normal	Negativo	Microcitos hipocrómicos	Hemorragia fetomaterna crónica
↑	↑	Positivo	Esferocitos	Hemólisis inmune (incompatibilidad de grupo sanguíneo o autoanticuerpo materno)
Normal o ↑	↑	Negativo	Esferocitos	Esferocitosis hereditaria
Normal o ↑	Normal	Negativo	Eliptocitos	Eliptocitosis hereditaria
Normal o ↑	Normal	Negativo	Microcitos hipocrómicos	Síndrome de alfa o gammatalasemia
Normal o ↑	Normal	Negativo	GR espiculados	Déficit de piruvatocinasa
Normal o ↑	Normal	Negativo	Esquistocitos y GR fragmentados	Coagulación intravascular diseminada; otros procesos microangiopáticos
Normal o ↑	Normal	Negativo	Células "Bite" (cuerpos de Heinz con tinción supravital)	Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Normal o ↑	Normal	Negativo	Normal	Infecciones; hemorragia encapsulada (cefalohematoma)

GR = Glóbulo rojo; ↓ = Disminuido; ↑ = Aumentado
Adaptado de: Christou HA, Rowitch DH, 1998.

- Los prematuros pueden tolerar valores bajos de Hb (6,5 a 7,0 mg/dL) si se encuentran sanos. La anemia del prematuro se discute más adelante.
- En las siguientes situaciones considerar la opción de no transfundir:
  - Solo para reponer sangre extraída para exámenes de laboratorio.
  - Solo por un Hto bajo.

Productos sanguíneos para corregir anemia:

- Glóbulos rojos concentrados (Hto: 65% a 75%): es el producto más utilizado. En la mayoría de los casos se transfunden 10 a 20 mL/kg en forma lenta en 2 a 4 h.
- Sangre total: indicada en pérdidas agudas de sangre, *shock* (Capítulo 48: *Shock*) y para exanguinotransfusión (Capítulo 57: *Hiperbilirrubinemia neonatal*).

En prematuros, especialmente de muy bajo peso de nacimiento, se sugiere emplear un volumen de 20 mL/kg, ya que se asocia con una menor necesidad de número total de transfusiones. Por ahora, la evidencia no sugiere diferencias entre estrategias liberales versus restrictivas transfusionales, en cuanto a *outcomes* neurocognitivos y mortalidad a largo plazo. Sin embargo, hay un estudio multicéntrico con más de 1.800 prematuros en curso, que responderá mejor esta variable (*Transfusion of Prematures Trial, Clinical Trials. gov identifier*: NCT01702805).

Pudiera ser prudente considerar suspender la alimentación enteral durante la transfusión ya que pudiera disminuir el riesgo de enterocolitis necrotizante asociado con la transfusión.

Existen varias recomendaciones respecto del uso de hemoderivados irradiados (para prevenir la posibilidad de reacción injerto versus huésped) y filtrados (para prevenir infección por citomegalovirus). En nuestro centro, la recomendación actual, es el uso de hemoderivados irradiados y filtrados en prematuros < 1.500 g y filtrados en RN que se encuentren en tratamiento con ECMO. Es importante considerar situaciones específicas según cada paciente (como inmunodeficiencia congénita, etc.).

Tabla 59-2. Protocolo de transfusiones

Hcto/Hgb	Soporte respiratorio y/o síntomas	Volumen a transfundir
Hcto ≤ 35/Hgb ≤ 11	Pacientes requiriendo ventilación mecánica significativa (PMVA > 8 cmH_2O y FIO_2 > 0,4)	15 a 20 mL/kg Gl rojos en 2 a 4 h
Hcto ≤ 30/Hgb ≤ 10	Pacientes requiriendo soporte respiratorio mínimo (ventilación mecánica PMVA < 8 cmH_2O y FIO_2 < 0,4 o CPAP > 6 cmH_2O y FIO_2 ≤ 0,4) Pacientes que requieren cirugía mayor. Pacientes que no requieren ventilación mecánica, pero que están con O suplementario 2 o CPAP y FIO_2 ≤ 0,4 y en quienes uno o más de lo siguiente está presente: • Taquicardia (FC > 180 x') o taquipnea (FR > 80) persistentes en 24 h • Incremento del requerimiento de oxígeno con respecto a las 48 h previas, definido como incremento ≥ 4 veces en el flujo de cánula nasal o un incremento en el CPAP nasal ≥ 20% • Ganancia ponderal < 10 g/kg/día en los últimos 4 días y recibiendo ≥ 100 kcal/kg/día • Aumento en los episodios de apnea y bradicardia (> 9 episodios en 24 h o ≥ 2 episodios en 24 h que hayan requerido ventilación con bolsa y máscara) y recibiendo dosis terapéuticas de metilxantinas • Necesidad de cirugía 20 mL/kg Gl rojos en 2 a 4 h (dividir en 2 tandas si sobrecarga de volumen)	15 a 20 mL/kg Gl rojos en 2 a 4 h Hcto ≤ 25/Hgb ≤ 8
Hcto ≤ 20/Hgb ≤ 7	Paciente asintomático y recuento absoluto de reticulocitos < 100.000/µL (< 2%)	20 mL/kg Gl rojos en 2 a 4 h (dividir en 2 tandas si sobrecarga de volumen).

Adaptado de: Ohls RK *et al.* 2001 y von Lindern JS *et al.* 2014.

Prevención de la anemia en RNT. Si no toma pecho materno, debe recibir fórmula fortificada con hierro. Es importante la suplementación de hierro (2 a 4 mg/kg/día) y ácido fólico (0,1 a 0,3 mg/kg/día) en aquellos casos de anemias hemolíticas por incompatibilidad Rh.

ANEMIA DEL PREMATURO

La anemia del prematuro merece mención aparte debido a sus implicancias en el manejo del prematuro de muy bajo peso (Tabla 59-2).

Dentro de los factores que predisponen al prematuro a desarrollar anemia, destacan:

- Iatrogenia por extracción de sangre, especialmente en el período agudo de su evolución.
- El transporte de hierro transplacentario ocurre principalmente en el tercer trimestre, por lo tanto, los depósitos de hierro se encuentran disminuidos.
- Eritropoyesis inefectiva por menores depósitos de hierro.
- A pesar de la caída en los valores de Hb en las primeras 4 a 12 semanas de vida, la que es aún mayor que en el RNT, el prematuro mantiene niveles de EPO que son muy bajos en relación con el grado de anemia.
- La gran velocidad de crecimiento que experimenta el niño prematuro, lo que se asocia con un importante aumento del volumen sanguíneo.
- La menor vida media del glóbulo rojo del RN.
- Mayor frecuencia de enfermedades críticas.

Se ha demostrado que las células progenitoras eritroides tienen una respuesta intrínseca normal a la EPO. Entonces, ¿por qué no se observa una respuesta adecuada de EPO frente a la anemia en el niño prematuro? Algunas posibles explicaciones son:

- Los sensores hepáticos a la hipoxia, aún presentes en el prematuro, tendrían una respuesta disminuida.
- Los sensores renales a la hipoxia serían aún inmaduros.
- A pesar de existir una respuesta *in vitro* adecuada de los precursores eritroides a EPO, podría existir algún grado de insensibilidad *in vivo*, como también puede haber disminución de otros factores eritropoyéticos (BPA, IL-3, GM-CSF, etc.).
- El aporte de Hb A en las transfusiones. La Hb A entrega el O_2 más fácilmente que la Hb F, lo que disminuiría el estímulo hipóxico para aumentar la producción de EPO.

PREVENCIÓN DE LA ANEMIA EN EL RNPRET

Resulta fundamental realizar estrategias avaladas por la evidencia para disminuir los requerimientos transfusionales. Estas se pueden clasificar en:

Aumentar el volumen sanguíneo inicial:

- **Clampeo tardío cordón (> 60 segundos) u ordeñamiento de cordón**: estas estrategias disminuirían la anemia ferropriva de 3 a 6 meses, necesidad de transfusiones, hemorragia intraventricular (todos los grados), enterocolitis necrotizante.
- **Reducir pérdidas iatrogénicas**: acotar exámenes y volúmenes sanguíneos por flebotomías, remover catéteres y líneas arteriales innecesarias, tomar exámenes iniciales desde la placenta.

Aumentar la producción sanguínea

- **Eritropoyetina**: existe evidencia sobre el potencial beneficio del uso de EPO y la disminución en los requerimientos transfusionales (sobre todo EPO tardía, iniciada después de los 8 días de vida). Sin embargo, no hay diferencias en *outcomes* a largo plazo y existe una asociación con mayor riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro etapa ≥ 3 con el inicio precoz de EPO (menor a 8 días).
- **Asegurar un adecuado aporte proteico**: aportes proteicos (> 3,5 mg/kg/día) en prematuros de EBPN atenúan el descenso de Hb en 1,0 a 1,5 g/dL.
- **Hierro suplementario**: la evidencia actual sugiere que la suplementación precoz se asocia con un menor riesgo de anemia a los 2 a 3 meses de vida. Los resultados son heterogéneos en cuanto a la necesidad de transfusión. Aunque existen controversias sobre los beneficios versus riesgos (el hierro es oxidante) y dosis óptimas de suplementación, nuestra unidad y la mayoría de las guías internacionales, sugieren suplementar con 2 a 4 mg/kg/día cuando hay adecuada tolerancia enteral (> 100 mL/kg/día). En un estudio controlado en que se administró 1 a 2 mg/kg/día de hierro desde las 6 semanas de edad a prematuros se asoció a menos problemas conductuales a los 3 años de edad en los tratados. En el RN que ha recibido múltiples transfusiones se debiera retardar el comienzo del aporte de hierro.

BIBLIOGRAFÍA

Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10:CD004865.

Berglund SK, Westrup B, Hägglöf B, Hernell O, Domellöf M. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. Pediatrics 2013; 131(1):47-55.

Carroll PD, Widness JA. Nonpharmacological, blood conservation techniques for preventing neonatal anemia-effective and promising strategies for reducing transfusion. Semin Perinatol 2012; 36(4):232-43.

Christensen RD, Ilstrup S. Recent advances toward defining the benefits and risks of erythrocyte transfusions in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98(4):F365-72.

El-Dib M, Narang S, Lee E *et al.* Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. J Perinatol 2011; 31(3):183-87.

Fabres J, Urzúa S. Anemia del recién nacido. En: Tapia JL, González A. Neonatología. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo, 2008:625-32.

Lorenz L, Peter A, Poets CF *et al.* A review of cord blood concentrations of iron status parameters to define reference ranges for preterm infants. Neonatology 2013; 104(3):194-202.

McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7:CD004074.

Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2012; 14; 3:CD005095.

Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL *et al.* Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birthweight: a multicenter, randomized, controlled trial. Pediatrics 2001; 108(4):934-42.

Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD004863.

Taylor TA, Kennedy KA. Randomized trial of iron supplementation versus routine iron intake in VLBW infants. Pediatrics 2013; 131(2):e433-38.

Von Lindern JS, Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. Expert Rev Hematol 2014; 7(2):195-202.

Watchko JF. Common hematologic problems in the newborn nursery. Pediatr Clin North Am 2015; 62(2):509-24.

Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011; (11):CD000512.

Widness JA. Treatment and prevention of neonatal anemia. Neoreviews 2008; 9(11):526-33.

Wu Y, Stack G. Blood product replacement in the perinatal period. Semin Perinatol 2007; 31(4):262-71.

POLIGLOBULIA NEONATAL

J. L. Tapia I. • L. Leguizamón M. • X. Solivelles U.

60

La definición más comúnmente usada es un incremento en la masa total de glóbulos rojos con un Hto (Hto) venoso mayor al 65% o una hemoglobina venosa mayor a 22 g/dL en el recién nacido (RN). Esto lleva a hiperviscosidad que puede resultar en hipoperfusión de órganos con manifestaciones neurológicas, gastrointestinales, cardiorrespiratorias y metabólicas. Se emplea indistintamente el término policitemia.

INCIDENCIA

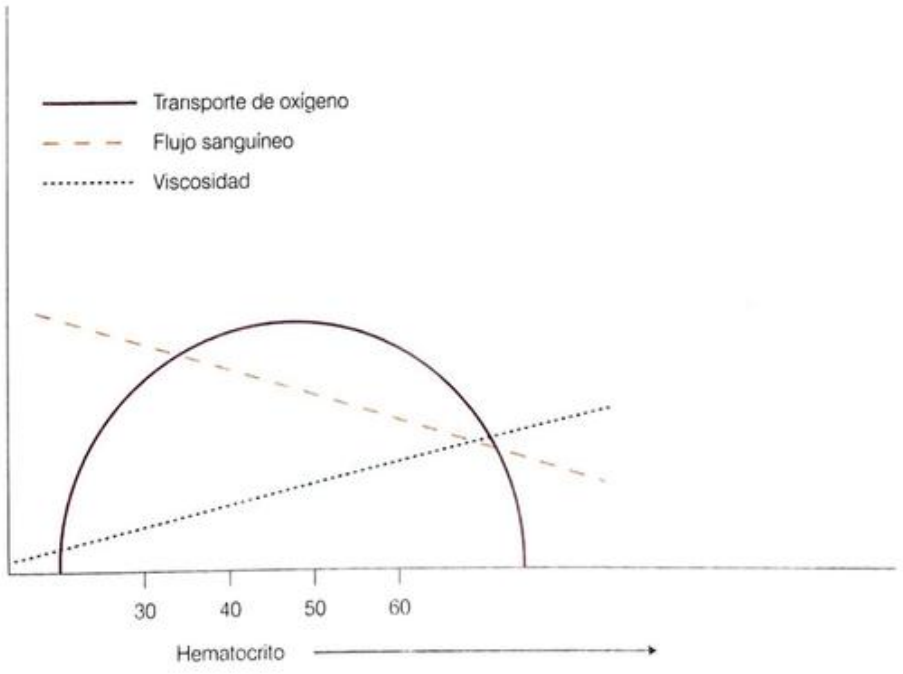
La incidencia oscila desde el 1,5% a 4% de todos los RN vivos. Es mayor en los RN pequeños para la edad gestacional (15%), comparados con los adecuados para la edad gestacional (2%).

FISIOPATOLOGÍA

El aumento del Hto condiciona un aumento de la viscosidad sanguínea. Se ha encontrado una relación lineal entre el Hto y la viscosidad hasta un valor de 65%, posteriormente esta relación es exponencial, y puede disminuir el flujo sanguíneo y el transporte de oxígeno (Figura 60-1).

La hiperviscosidad se refiere a un aumento en la fricción interna de la sangre y se define como un valor de la viscosidad sanguínea >2 DS por encima de la media para la población de interés. Su medición se hace mediante un viscómetro, que resulta poco accesible en la práctica clínica. La viscosidad está influenciada por tres factores: la cantidad de glóbulos rojos, las proteínas plasmáticas y la deformabilidad de los glóbulos

Figura 60-1. Efecto del hematocrito en viscosidad, flujo sanguíneo y transporte de oxígeno.



rojos. Es directamente proporcional a la viscosidad del Hto y plasma e inversamente proporcional a la deformabilidad de los glóbulos rojos. En relación con el adulto, el glóbulo rojo del RN es menos deformable y su plasma menos viscoso. La acidosis, hipoxemia, hipotermia e hipoglicemia disminuyen la deformabilidad del glóbulo rojo aumentando la viscosidad sanguínea. Adicionalmente, el flujo sanguíneo también se ve afectado por el radio de los vasos sanguíneos, las características del endotelio, la presión arterial y la presión capilar.

Debido a que la cantidad de glóbulos rojos es el principal factor que afecta la hiperviscosidad, la medición del Hto neonatal se utiliza como el mejor método de *screening* para identificar pacientes con esta alteración. La Academia Americana de Pediatría no recomienda el *screening* neonatal universal para poliglobulia y sugiere hacerlo solo en los RN con factores de riesgo.

Durante las primeras 24 horas de vida ocurren cambios en el Hto. La mayor alza sucede a las 2 horas de vida con valores que pueden llegar al 71%. Gradualmente desciende hasta el 68% a las 6 horas de vida y se estabiliza entre las 12 y 24 horas. El aumento inicial se debe a una transudación de fluidos hacia el espacio extravascular.

Valores de Hto central superiores al 65% a las 2 horas de vida, ameritan un nuevo control. La medición del Hto capilar no es recomendable para este propósito ya que está sujeta a variaciones en el flujo sanguíneo y habitualmente es significativamente mayor que el venoso.

PATOGÉNESIS

La poliglobulia neonatal puede ser secundaria a distintos factores etiológicos, los que condicionan diversos grupos de riesgo:

- Transfusiones intrauterinas:
  - Placento-fetal
  - Feto-fetal
  - Materno-fetal
- Hipoxemia crónica fetal:
  - Retardo del crecimiento intrauterino (RCIU)
  - Hijo de madre hipertensa
  - Hijo de madre diabética
  - Recién nacido postérmino
- Otras asociaciones:
  - Asfixia perinatal
  - Trisomía 13,18, 21
  - Tirotoxicosis neonatal
  - Hiperplasia adrenal
  - Oligohidroamnios
  - Síndrome de Beckwith-Wiedeman
  - Terapia materna con propanolol
  - Tabaquismo materno
  - Hipotiroidismo
  - Mayor altura

La insuficiencia placentaria y la hipoxia llevan a una eritropoyesis intrauterina aumentada en el con niño con RCIU y el hijo de madre con síndrome hipertensivo del embarazo.

En el hijo de madre diabética la hiperglicemia materna aumenta la eritropoyesis fetal debido a hipoxia tisular, aumento de la eritropoyetina y niveles de insulina.

El 15% al 33% de los pacientes con síndrome de Down cursan con policitemia. Se cree que la causa es un aumento de la concentración de eritropoyetina, por lo que se ha sugerido que la hipoxia intrauterina es el factor implicado.

Los RN con asfixia perinatal tienen mayor riesgo de policitemia debido a una mayor transfusión placentaria secundaria a un aumento del volumen sanguíneo de la placenta al feto.

En los embarazos gemelares puede ocurrir una transfusión feto-fetal debido a comunicaciones vasculares que ocurren en aproximadamente el 10% de los embarazos gemelares monocigóticos. La transfusión materno-fetal y placento-fetal también causa poliglobulia, por transfusión de hematíes desde otros lechos vasculares.

CUADRO CLÍNICO

La mayor parte de los RN policitémicos están asintomáticos, detectándose al tomar un Hto central en los RN con factores de riesgo. Los síntomas pueden ser desde leves a severos e incluyen plétora, letargia, pobre alimentación, temblor, hipoglicemia, taquipnea y cianosis.

El no tratar puede llevar a eventos cerebrovasculares, insuficiencia renal, hipertensión pulmonar, alteraciones de la coagulación, enterocolitis necrotizante y también se ha postulado retraso en el desarrollo.

A continuación se enumeran las manifestaciones clínicas en el RN poliglobúlico:

- **Neurológicas:** letargia, irritabilidad, succión débil, hipotonía, apnea, temblores, convulsiones.
- **Cardiorrespiratorias:** plétora, cianosis, bradicardia, crépitos pulmonares, dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar.
- **Digestivas:** rechazo de la ingesta, vómitos, enterocolitis necrotizante.
- **Genitourinarias:** oliguria, proteinuria, hematuria, trombosis venosa renal, priapismo.
- **Metabólicas:** hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia.

La ictericia ha sido observada en un tercio de los pacientes con policitemia, probablemente debido a la hemólisis de la gran cantidad de glóbulos rojos circulantes.

Las manifestaciones neurológicas como temblor, pobre alimentación y letargia, ocurren en el 60% de los pacientes con policitemia sintomática. La causa se debe probablemente a la disminución del flujo sanguíneo cerebral y a la alteración del metabolismo tisular, pero también podía ser debido a complicaciones metabólicas como la hipoglicemia y la hipocalcemia. Rosenkratz demostró en 1988 que el aumento del Hto se relaciona con una disminución en el aporte y captación de glucosa en el tejido neuronal, incluso en estados de normoglicemia. En la actualidad, el efecto neuroglucopénico de la policitemia constituye la explicación

más plausible y aceptada del potencial daño neurológico a largo plazo.

Los síntomas respiratorios se deben a la disminución del flujo sanguíneo pulmonar que, a su vez, puede producir hipertensión pulmonar.

La hipoglicemia ocurre en el 12% al 40% de los casos y se debe a una mayor utilización de glucosa por la gran cantidad de glóbulos rojos circulantes o a una menor gluconeogénesis secundaria a un enlentecimiento del flujo sanguíneo hepático.

La hipocalcemia se observa en el 1% al 11% de los pacientes con policitemia, probablemente secundaria a un aumento en la concentración del péptido relacionado con el gen de la calcitonina en los RN afectados para compensar la hiperviscosidad.

El 20% de los RN poliglobúlicos cursan con trombocitopenia, debido a un desvío de los progenitores hematopoyéticos hacia la eritropoyesis a expensas de otras líneas celulares. También existe una mayor adhesividad plaquetaria y menor vida media de estas, directamente proporcional a la severidad de los síntomas, ya que es un marcador de hiperviscosidad.

Los hijos de madres fumadoras están expuestos a hipoxia fetal, que resulta de la combinación entre una disminución del flujo sanguíneo úteroplacentario causado por la nicotina y el aumento de la carboxihemoglobina que eleva la producción de eritropoyetina, con un aumento en la producción de glóbulos rojos y policitemia secundaria. En un estudio se encontró que el tabaquismo materno está asociado a una mayor necesidad de Ef para tratar la policitemia sintomática en RN a término de madres fumadoras, equivalente a un riesgo 2,5 veces mayor respecto de los hijos de madres no fumadoras.

TRATAMIENTO

El tratamiento del RN policitémico se basa en 3 pilares. En primer lugar, requiere descartar la presencia de signos de pérdida de volumen, caso en el cual se debe tratar mediante el aporte de líquidos por vía enteral o parenteral, con control del Hto posterior a la corrección. En segundo lugar, determinar la presencia o no de manifestaciones clínicas. En ausencia de estos 2 factores, el dato determinante es el valor absoluto del Hto venoso.

La indicación clásica para efectuar una eritroféresis (Ef) es cuando el Hto central es > 65% y el RN está sintomático y cuando excede el 70% aunque esté asintomático. Consiste en remover parte del volumen sanguíneo y reemplazarlo por fluidos, con el fin de disminuir el Hto a un valor de 55%, mientras se mantiene al mismo tiempo el volumen intravascular.

Los beneficios a corto plazo son la mejoría de los efectos cardiorrespiratorios y neurológicos de la hiperviscosidad. Al respecto, se hizo un estudio donde se evaluó la función miocárdica antes y después del procedimiento mediante ecocardiograma. La poliglobulia y la hiperviscosidad asociada pueden afectar la postcarga y aumentar la resistencia vascular sistémica y pulmonar, produciendo un bajo gasto del ventrículo izquierdo con disminución del flujo de la vena cava superior. Posterior al procedimiento se observó una mejoría en estos parámetros, así como en la contractilidad miocárdica por disminución de la postcarga; el gasto ventricular derecho aumentó debido a una disminución de la resistencia vascular pulmonar, con restauración de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral.

El volumen de recambio se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen a extraer} = \frac{\text{volumen sanguíneo} \times (\text{Hto observado} - 55^{*})}{\text{Hto observado}}$$

* Equivale a Hto de 55% que es al cual lo intentamos llevar

El volumen sanguíneo se determina de acuerdo al nomograma de Rawlings (1982):

Peso de nacimiento	Volumen sanguíneo
< 2.000 g	100 mL/kg
2.000 a 2.500 g	95 mL/kg
2.500 a 3.500 g	85 mL/kg
> 3.500 g	80 mL/kg

En cuanto a la vía a emplear se debe utilizar de preferencia la vía periférica (vena periférica). Si no fuese posible, se hace vía catéter venoso umbilical introducido al mínimo para obtener un flujo sanguíneo. Se controla con Hto central a las 12 y 24 horas post Ef.

Dos revisiones sistemáticas, incluyendo una revisión Cochrane, mostraron que la Ef por vía umbilical puede asociarse a un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante. Es por esta razón que mantenemos a los RN post Ef en ayuno enteral por 12 a 24 horas.

Respecto del manejo de fluidos, se utilizan cristaloides (solución salina) más que coloides (albúmina 5%, plasma), ya que son igualmente efectivos para disminuir el Hto, son más económicos, se encuentran fácilmente disponibles y están exentos de los riesgos asociados a la administración de hemoderivados.

NOTAS FINALES

Debemos advertir que el manejo con Ef continua siendo controversial en el tratamiento de la poliglobulia y hoy se efectúa con menos frecuencia en nuestro centro, reservándose para casos calificados habitualmente con Hctos > 70. Aunque mejora el flujo sanguíneo cerebral y los parámetros hemodinámicos de los pacientes con hiperviscosidad, no hay evidencia que el procedimiento mejore los resultados a largo plazo de estos pacientes y puede asociarse a enterocolitis necrotizante. En el metaanálisis publicado en el 2010 por la *Cochrane Library*, se concluyó que la Ef no ha demostrado un beneficio clínicamente significativo a corto plazo, en los RN policitémicos que están clínicamente bien o que tienen síntomas menores secundarios a la hiperviscosidad; además, puede llevar a un riesgo aumentado de enterocolitis. En cuanto al neurodesarrollo, concluyen que no hay evidencia de beneficios clínicamente significativos a largo plazo. Sin embargo, los resultados son extremadamente imprecisos.

debido al gran número de sobrevivientes que no fueron evaluados y, por lo tanto, los riesgos y beneficios reales de la EI no son claros, dejando abierta la posibilidad de que exista un efecto benéficioso en la policitemia sintomática. Es posible que la etiología de la policitemia sea un determinante más importante del resultado final.

En cuanto al clampeo tardío del cordón, se ha demostrado que puede aumentar el flujo sanguíneo en el 32% debido a una mayor transfusión placentaria. Algunos estudios sugieren que puede aumentar el riesgo de policitemia, hiperbilirrubinemia y síntomas respiratorios, por lo que se llevó a cabo un estudio con el objetivo de investigar los efectos del clampeo precoz versus tardío del cordón, siendo uno de los más grandes estudios controlados y el primero en evaluar los efectos de los niveles de hierro más allá del período neonatal. Se concluyó que el clampeo tardío aumenta los niveles de ferritina en el 45% y disminuye el déficit de hierro a los 4 meses de edad. No se encontró una mayor incidencia de policitemia neonatal, síntomas respiratorios ni mayor necesidad de fototerapia. Sin embargo, una limitación del estudio es que se incluyeron solo RN a término hijos de madres sanas, sin factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

Acunas B, Celtik C, Vatansever U *et al.* Thrombocytopenia an important indicator for the application of partial exchange transfusion in polycythemic newborn infants? Pediatr Int 2000; 42(4):343-47.

Alsafadi TR, Ashmi SM, Youssef HA *et al.* Polycythemia in neonatal intensive care unit, risk factors, symtoms, pattern, and management controversy. J Clin Neonatol 2014; 2: 93-98.

Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. BMJ 2011; 343:d7157.

Black VD, Lubchenco LO, Koops BL *et al.* Neonatal hiperviscosity: randomized study of effect of partial Exchange transfusión on long-term outcome. Pediatrics 1985; 75:1048-53.

Chalouhi GE, Stirnemann JJ, Salomon LJ *et al.* Specific complications of monochorionic twin pregnancies: Twin-Twin transfusión síndrome and Twin reversed arterial perfusion sequence. Semin Fetal Neonatal Med 2010; 15:349-56.

Dempsey EM, Barrington K. Short and long term outcomes following partial exchange transfusion in the polycythemic newborn: A systemic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91:F2-6.

Drew JH, Guaran RL, Cichello M *et al.* Neonatal Whole blood hiperviscosity the important factor influencing later neurological function is the viscosity and not the polycythemia. Clin Hemorheol Microcirc 1997; 17:67-72.

Feyisola O, Awonusonu MB, Pasly TH *et al.* Maternal smoking and partial exchange transfusion for neonatal polycythemia. Am J Perinatol 2002; 19: 349-54.

Herson VC, Raye JR, Rowe JC *et al.* Acute renal failure associated with polycythemia in a neonate. J Pediatr 1982; 100:1379.

Merlob P, Amir J. Pathogenesis of hipocalcemia in neonatal polycythemia. Med Hypotheses 1989; 30:49-50.

Morag I, Strauss T, Lubin D *et al.* Restrictive management of neonatal polycythemia. Am J Perinatol 2011; 28:677-82.

Murphy DJ Jr, Relller MD, Meyer RA *et al.* Effects of neonatal polycythemia and partial Exchange transfusión on cardiac function: an ecochardiographic study. Pediatrics 1985; 76:909-13.

Özek E, Soll R, Schimmel MS. Partial Exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD005089.

Peevky DJ. Polycythemia and hiperviscosity. EIn: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG *et al.* Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2009. 645-48.

Ramamurthy RS, Barlanga M. Postnatal alteration in hematocrit and viscosity in normal and polycythemic infants. J Pediatr 1987; 110:929-34.

Rosenkratz TS. Polycythemia and hiperviscosity in the newborn. Semin Thromb Hemost 2003; 29:515-27.

Saggese G, Bertelloni GI, Cipolloni C. Elevated calcitonin gene-related peptide in polycythemic newborn infants. Acta Paediatr 1992; 81:996-98.

Sarkar S, Rosenkratz TS. Neonatal polycythemia and hiperviscosity. Semin Fetal Neonatal Med 2008; 13:248-55.

Sehgal A, Francis JV. Hemodynamic alterations associated with polycythemia and partial Exchange transfusión. J Perinatol 2011; 31:143-45.

Tapia JL, Solivelles X, Grebe G *et al.* Comparación de distintas soluciones para eritroféresis en la poliglobulia neonatal. Rev Chil Pediatr 1994; 65:321.

Uslu S, Ozdemir H, Bulbul A *et al.* The evaluation of polycythemic newborns: efficacy of partial exchange transfusión. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24(12):1492-97.

de Waal KA, W. Baerts W, M. Offringa M. Systematic review of the optimal fluid for dilutional Exchange transfusión in neonatal polycythemia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91:F7-F10.

Wiswell TE, Cornish JD, Northam RS. Neonatal polycythemia frequency of clinical manifestations and other associated findings. Pediatrics 1986; 78:26-30.

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO

61

P. Zúñiga C. • J. Martínez Ó. • P. Sepúlveda M.

FISIOLOGÍA COAGULACIÓN NEONATAL

El sistema de coagulación inicia su desarrollo desde la quinta semana de vida intrauterina manteniendo un balance fisiológico entre factores coagulantes, anticoagulantes y fibrinólisis. Este delicado y dinámico proceso, constituye la **hemostasia en desarrollo** que evoluciona hasta los 6 meses de vida extrauterina, momento en que la mayoría de sus componentes alcanzan los valores y funcionalidad similar a los del adulto.

Los cambios que ocurren en esta etapa son complejos de estudiar, pues es difícil obtener la muestra, y en caso de obtenerla, tiene como limitante el volumen de sangre necesario para los distintos estudios. Como aproximación, existen estudios en sangre de cordón, sin embargo, no está claro que reflejen exactamente la realidad del recién nacido (RN) y no sirven para evaluar la evolución. Valores de referencias descritos por Andrews y cols. para RN sanos de término (RNT) y pretérmino (RNPT), en el año 1987 y 1988, a los 1, 5, 30, 90 y 180 días, siguen siendo los valores de referencia para muchos. El desarrollo del sistema de coagulación del RN varía también según su edad gestacional (EG), lo cual es más notorio en menores de 30 semanas, especialmente los primeros 3 y hasta 10 días de vida, posteriormente se equipara con el RNT.

Un RNT sano presenta niveles de factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X) y factores de contacto (FXI, XII, precalicreína y kininógeno de alto peso molecular) fisiológicamente bajo los niveles del adulto. Esto se expresa en la prolongación fisiológica del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), a pesar de que el FVIII, que participa en forma importante en esta vía, se encuentra normalmente aumentado. Por otro lado, existe una disminución de la proteína C, proteína S y antitrombina (AT), anticoagulantes naturales más importantes en el adulto y un aumento compensatorio, de alfa-2 macroglobulina, potente inhibidor de la trombina de poca participación en edades mayores.

Una mejor apreciación del balance hemostático del RN, que integra factores coagulantes y anticoagulantes, puede observarse en test de coagulación global, como son generación de trombina y tromboelastografía (tromoelastograma TEG o ROTEM). Estos exámenes han demostrado parámetros de coagulación similares o aumentados, en relación con el adulto en RNT (Tablas 61-1 y 61-2).

Las características de la coagulación primaria en la hemostasia en desarrollo se discuten con mayor detalle más adelante. Tanto los RNT como RNPT tienen características especiales, pero finalmente presentan un equilibrio que es eficiente en el RN sano.

Estudios funcionales específicos de coagulación primaria, con modelos de flujo de cizallamiento, que simulan la coagulación *in vivo*, muestran agregación plaquetaria efectiva en plaquetas de sangre de cordón y de RNT, similar al adulto. Contribuyen a esto el aumento en cantidad y función del factor de von Willebrand y el aumento del hematocrito, propio del RN, que contribuye a aumentar la adhesividad plaquetaria.

Tabla 61-1. Exámenes de coagulación

Examen	RNPT vs RNT	RNT vs Adulto	Edad igual adulto
TP	Prolongado	Igual o prolongado	Adolescencia
TTPA	Prolongado	Prolongado	Adolescencia
Tpo sangría	Prolongado	Acortado	1 mes
Tpo de trombina	Prolongado	Igual o prolongado	5 años
TEG/ROTEM	Igual	acortado	3 meses

Tabla 61-2. Resumen hemostasia neonatal versus niños y adultos

RNPT/RNT RNT/ Adultos			Valor adulto
Coagulación primaria			
Recuento plaquetas	disminuido	igual	
Función plaquetaria	disminuido	disminuido	2 a 4 sem
Cantidad FvW	?	aumentado	3 ms
Función FvW	?	aumentado	3 ms
Coagulación secundaria			
FII,VII,IX,X	disminuido	disminuido	6 ms, adolescencia
FV	disminuido	igual o mayor	6 ms, adolescencia
FVIII	aumentado	aumentado	+ - 1 ms
FXI	disminuido	disminuido	+ - 1 ms
FXII	disminuido	disminuido	6 ms, adolescencia
Fibrinógeno cantidad	igual	igual	-
Fibrinógeno función	?	disminuida	5 años
Anticoagulantes naturales			
AT	disminuida	disminuida	3 ms
Prot C	disminuida	disminuida	Adolescencia
Prot S total	disminuida	disminuida	1 ms
Prot S libre	?	aumentada	?
Alfa-2 macroglobulina	?	aumentada	?
Fibrinólisis			
Plasminógeno cantidad	disminuida	disminuida	6 ms
Plasminógeno función	?	disminuida	?
t-PA	igual	aumentada	5 días
Alfa-2 antiplasmina	disminuida	disminuida	5 días
PAi	igual	igual o mayor	5 días

La fibrinólisis también difiere de los valores de los niños mayores de 6 meses y del adulto. El plasminógeno, principal proteína de la fibrinólisis, se encuentra disminuido en cantidad y función, requiriendo 5 veces más t-PA que el adulto para producir su activación. Alfa-2 antiplasmina está disminuida al 80% del valor del adulto. Los niveles del activador del plasminógeno (t-PA) se encuentran disminuidos y los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) se encuentran aumentados. La actividad fibrinolítica global, medida por lisis del coágulo, está disminuida con respecto al adulto. Sin embargo, el fibrinógeno del RN ha demostrado tener un menor número de fracciones de fibrinógeno de alto peso molecular y disminución del contenido de ácido siálico y fósforo en comparación con el fibrinógeno adulto. Estas diferencias bioquímicas pueden explicar la polimerización más lenta del coágulo de fibrina.

COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN EL RECIÉN NACIDO

El período de RN es de especial riesgo para los eventos trombóticos. Durante el primer mes de vida el riesgo de desarrollar trombosis es mayor que en cualquier otra edad pediátrica. Un estudio de van Elteren (2011) mostró que de 4.734 RN ingresados a una UCI, 34 (0,7%) presentaron trombosis. Esto corresponde a un 6,8 por 1.000 RN, sin considerar accidentes vasculares.

El RN tiene características fisiológicas propias que determinan un estado de equilibrio hemostático procoagulante. A pesar de esto, las trombosis espontáneas en el RN son raras y la mayoría de las veces asocian a uno o más factores precipitantes tanto del parto, patología de la madre o del RN y con mayor frecuencia al uso de catéteres (Tabla 61-3).

Tabla 61-3. Factores de riesgo de trombosis en el RN

Factores parto	Factores maternos	Factores del RN
Cesárea de emergencia Instrumentalización Meconio	Infertilidad/ Trombofilia Oligohidroamnios Preeclamsia Enf. autoinmunes Diabetes Ruptura prolongada Membrana/ Corioamnionitis	CVC Catéter arterial Cardiopatía Sepsis SDR Enterocolitis necrotizante Policitemia HTP Cirugía ECMO Uso corticoides Trombofilia hereditaria

Manifestación clínica

A diferencia de otras etapas de la vida, en el período de RN las trombosis son 50% arteriales y 50% venosas y en el 90% están relacionadas con el uso de catéteres. Los síntomas de trombosis dependen de la ubicación, arterial o venoso, del órgano afectado y el tamaño del trombo que determina oclusión parcial o total.

La causa más frecuente de trombosis en el RN es la presencia de un catéter umbilical (CU). Se estima que un CU arterial presenta trombosis **sintomática** en el 1% de los casos, reportándose frecuencias mayores al explorar dirigidamente a RN asintomáticos y hasta 80% cuando el CU permanece más de 21 días. La trombosis puede afectar a la aorta y sus ramas (renal, mesentérica y esplénica) produciendo síntomas localizados en estos órganos, o bien, manifestarse por la complicación embolica.

En el CU venoso se ha descrito 9,2% de trombosis sintomática y estudios en autopsias muestran que entre el 20% al 65% de los pacientes presenta evidencia de trombosis.

Catéteres en otras ubicaciones suelen afectar las extremidades, con aumento de volumen del miembro afectado, acompañados de cambio progresivo de color e ingurgitación venosa.

La **trombosis de la vena renal** es la localización no relacionada con catéter, más frecuente en el RN. Se caracteriza por la tríada **nefromegalia, trombopenia y hematuria**. En el 24% de los casos es bilateral, y si en su progresión alcanza la vena cava inferior puede producir edema y cianosis de extremidades inferiores.

La **trombosis de la vena porta** puede resolverse espontáneamente en el 70% de los casos, cuando es parcial. En caso de no resolverse su complicación más frecuente es hipertensión portal sintomática en un plazo promedio de 5,7 años.

La **trombosis o infarto en el SNC** puede ser asintomática o manifestarse como déficit focal o compromiso de conciencia con o sin convulsiones. Otras presentaciones menos comunes son síndrome de vena cava superior, ascitis y quilotórax.

Una mención especial requiere los pacientes con malformaciones cardíacas congénitas. Ellos son de alto riesgo de trombosis debido a las alteraciones del flujo sanguíneo, dilatación de cavidades, uso de catéteres y otros dispositivos, sumado muchas veces al el estrés quirúrgico y la alteración endotelial secundaria a inflamación sistémica, con o sin infecciones concomitantes.

Respecto a la trombofilia familiar, no está clara la contribución en la trombosis neonatal, ya que el 95% de las trombosis están asociados con uno o más factores de riesgo clínico. Faltan estudios que demuestren su peso real dentro de los otros múltiples factores. La prevalencia de trombofilia hereditaria parece ser mayor en pacientes con trombosis espontánea de la vena renal, en relación con el RN con trombosis ligada con catéter. La presentación más temida de la trombofilia hereditaria es el **púrpura *fulminans*** que corresponde al déficit severo, menos del 1%, de proteína C o S, defecto genético homocigoto o doble heterocigoto. Sus síntomas se deben a trombosis capilar y sangrado intersticial. Se caracteriza por aparición a las pocas horas de vida, de lesiones equimóticas y purpúricas que se van extendiendo y progresan hasta llegar a necrosis cutánea.

Diagnóstico

El diagnóstico de trombosis en RN requiere un alto índice de sospecha y si es necesario, una búsqueda dirigida para diagnosticar un proceso asintomático que puede presentarse como complicación embolica o con secuelas a largo plazo.

Exámenes de laboratorio

No existe una prueba de laboratorio única que oriente el diagnóstico. La determinación de dímero-D plasmático mayor de 500 tiene una alta sensibilidad en adultos, con un valor predictivo de 95%, pero en RN, niveles de esta magnitud pueden ocurrir en otras patologías, por lo que su especificidad es muy baja.

La existencia de un trombo, se confirma mediante imagenología. El eco Doppler es el más usado en RN, ya que es fácil de realizar, inocuo y con buena sensibilidad y especificidad, especialmente en extremidades superiores (90%). En las inferiores la sensibilidad disminuye, especialmente hacia distal. Mediante ecocardiografía se pueden diagnosticar trombos intracardíacos y de grandes vasos.

La angiografía es, teóricamente, la técnica más sensible y con mayor especificidad y tiene la ventaja de poder asociar con el tratamiento trombolítico, sin embargo, es técnicamente difícil a esta edad y no se utiliza de rutina en nuestra unidad.

La resonancia magnética y tomografía axial están indicadas en caso de compromiso del SNC.

El escáner de ventilación-perfusión se recomienda para el estudio de tromboembolismo pulmonar, pero no suele ser practicable en RN.

Respecto del estudio etiológico, no hay guías clínicas que recomienden específicamente el estudio de trombofilia hereditaria. Existe cierto consenso en que no estaría indicado en pacientes con catéteres u otros factores de riesgo evidentes

de. Podría plantearse en trombosis no relacionada con catéter o en historia familiar de trombosis sin estudio. En caso de realizarse, debe ser alejado del período trombótico y sin tratamiento anticoagulante. En general, se recomienda después de los 6 meses de vida, con los factores ya estabilizados, siendo más segura su interpretación.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento anticoagulante a corto plazo es prevenir la embolia pulmonar, evitar la progresión de la trombosis y mejorar los síntomas locales. A largo plazo busca prevenir las recurrencias y evitar las secuelas. Se debe valorar caso a caso la posibilidad de hemorragia secundaria, especialmente en RNPT que tienen mayor tendencia al sangrado, especialmente SNC.

Si la trombosis es un hallazgo, sin compromiso orgánico, el beneficio del tratamiento anticoagulante no ha demostrado ser superior al riesgo de hemorragia. En caso de una trombosis arterial aguda completa, es una urgencia por el infarto subsiguiente y en este caso está indicada la trombólisis precoz y, en caso de tener una contraindicación, la microcirugía vascular. Si el trombo arterial no es oclusivo, o es venoso, habitualmente se prefiere el tratamiento con heparina.

Como ya mencionamos en el 90% de los casos habrá un catéter implicado en la trombosis del RN, por lo tanto, parte importante del tratamiento es retirar el catéter, lo cual debe ser evaluado en relación con los requerimientos de accesos venosos y funcionalidad de este. Se recomienda tratamiento anticoagulante por 3 a 5 días previo al retiro para evitar complicaciones a distancia y mantener según cuadro clínico por 6 a 12 semanas.

A continuación, haremos una leve descripción de los medicamentos más usados en el tratamiento de la trombosis del RN y sus características.

Heparina. La heparina inhibe la formación de fibrina al potenciar la acción de antitrombina.

La heparina no fraccionada (HNF) es el fármaco de elección para tratamiento, debido a su corta vida media y posibilidad de revertir su efecto con protamina.

El objetivo clásico es conseguir un TTPA cercano a 2 veces su valor basal, sin embargo. al compararla con el *gold standard* para manejo de anticoagulación con heparina, que es la actividad anti factor X activado (**anti-FXa**), en RN no existe una buena correlación con valores terapéuticos entre 0,3 y 0,7 U/mL, por lo tanto, en pacientes de mayor riesgo, debe monitorizarse directamente con anti-FXa. En cuanto a la dosis, debe considerarse que el RN tiene un aumento de los requerimientos, debido al *clearance* aumentado y a la menor concentración de antitrombina en relación con el adulto. La dosis inicial es de 75 a 100 U/kg en bolo, seguidos de 28 U/kg/h en infusión continua, y ajustar según anti-FXa a las 2 h. Cuando se requiere 40 U/kg/h o más para alcanzar un valor de anti-FXa terapéutico, es sugerente de resistencia a la heparina.

La complicación hemorrágica se presenta en el 5% de los casos, pero la trombocitopenia inducida por heparina no es frecuente en el RN.

Heparina de bajo peso molecular (HBPM). Tiene ventajas sobre la heparina no fraccionada, pues se puede usar por vía subcutánea, tiene mejor biodisponibilidad, por lo que es más predecible y requiere menos monitorización. Debe considerase que su concentración puede aumentar en RN con compromiso renal. En comparación con pacientes mayores, se requieren dosis mayores para alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa entre 0,5 a 1 U/mL. La dosis de enoxaparina es de 1,5 mg/kg, 2 veces al día, se debe controlar a las 4 h de la inyección. Según algunos estudios, la HBPM produciría menos sangrado, preferentemente después de 2da dosis. La resistencia a la heparina no es infrecuente en los RN y se produce principalmente por deficiencia de AT, el manejo es aumentar la dosis heparina hasta alcanzar un nivel terapéutico de anti-FXa y, en caso de ser necesario, aportar AT, ya sea con plasma fresco o idealmente concentrado de AT.

Trombólisis sistémica. Está indicada en casos de oclusión arterial con compromiso de órgano o miembro. Tiene una efectividad variable de 50% y presenta el riesgo de complicación hemorrágica, que se ha estimado en el 10% al 20%. La hemorragia intracraneana (HIC) ocurre en alrededor del 1,5% de los casos. No se recomienda su uso durante los 10 días poscirugía o sangrado grave, en pacientes con asfixia antes de 7 días, 3 días de procedimientos invasivos o en menores de 32 semanas. Antes de iniciar tratamiento se debe hacer una ecografía cerebral para descartar HIC o infarto hemorrágico. Además, debe excluirse otras condiciones que favorecen el sangrado, como trombopenia, recuento de plaquetas, que debe ser mayor a 50.000, idealmente 100.000, hipofibrinogenemia o déficit de factores dependientes de vitamina K. La efectividad disminuye con el tiempo de evolución del trombo, no está indicado en pacientes con más de siete días de evolución.

El fármaco más empleado es el **activador tisular del plasminógeno** (rt-PA) que actúa catalizando la conversión de plasminógeno en plasmina. El rt-PA se emplea en dosis iniciales de 0,1 mg/kg/h, aumentando la dosis progresivamente hasta 0,6 mg/kg/h. La duración del tratamiento es según evolución con un máximo de 6 h. Otro esquema es dosis bajas 0,01 0,06 mg/kg/h en un tiempo prolongado hasta 48 h. Se puede mejorar el resultado del tratamiento con la administración simultánea de plasminógeno como plasma fresco 10 mL/kg/día, así como administración simultánea de heparina en infusión continua a dosis bajas (20 U/kg/h). No se dispone de rangos terapéuticos ni exámenes de laboratorio para monitorizar el tratamiento, se recomienda controlar con el aumento de dímero-D actividad fibrinolítica y control seriado de fibrinógeno cada 4/h que debe mantenerse sobre 1 g/L.

Tratamiento de púrpura fulminans neonatal. El tratamiento se basa en sustituir la proteína deficiente. Se puede usar plasma fresco congelado (PFC) y si la deficiencia es de proteína C, se recomienda tratar con concentrados de proteína C. El PFC contiene bajas concentraciones de proteína C (aproximadamente 30 UI/dL) y administrándolo a 10 ml por kg se consiguen tasas del 30% a los 30 minutos de la

infusión, manteniéndose alrededor del 30% 12 h postinfusión. En fase aguda, se puede iniciar a dosis de 40 UI/kg cada 6 a 8 h, ajustando la dosis según respuesta. Los concentrados de PC contienen 100 UI/mL de PC. La administración de 70 UI/kg aumenta a 100% la PC plasmática a la hora de infusión, manteniéndose en 30% a las 12 h. En período agudo se puede iniciar la administración a dosis de 40 UI/cada 6 u 8 h. El tratamiento sustitutivo se mantiene hasta que desaparecen los síntomas, lo que sucede entre las 6 u 8 semanas.

No existen concentrados de proteína S. El tratamiento sustitutivo se realiza con PFC a dosis de 10 a 20 mL/kg cada 8 a 12 h.

TRASTORNO DE COAGULACIÓN EN EL RN

Durante el período de RN el sistema de coagulación es especialmente lábil a los factores ambientales, por lo que patologías como prematurez extrema, asfixia, infección o distrés respiratorio suelen presentar alteraciones en exámenes de coagulación, con o sin clínica hemorrágica. Para interpretar tanto la clínica como los exámenes es importante valorar el estado general del RN.

En el caso en que la alteración de coagulación sea secundaria a una enfermedad sistémica, el trastorno de coagulación mejorará en la medida que lo haga la patología de base y es probable que solo requiera observación o tratamiento de soporte transfusional.

Por otra parte, las alteraciones congénitas graves de la coagulación pueden tener sus primeras manifestaciones en este período, situación en que probablemente tendremos un RN con clínica hemorrágica y, por lo demás, sano.

Diagnóstico

Es importante efectuar exámenes de laboratorio para evaluar la hemostasia en pacientes de riesgo, como SDR, sepsis, RN menor de 1.500 g, enfermedad hepática, así como en pacientes con clínica de sangrado o con antecedentes familiares de patología de coagulación. La evaluación inicial comprende hemograma con recuento de plaquetas, TP, TTPA y fibrinógeno. En caso de sospecha de coagulación intravascular diseminada (CID) debe realizarse, además, dímero-D para evaluar la evolución, más que para tener valor absoluto. En el caso de exámenes muy alterados o clínica hemorrágica, se recomienda efectuar una ecografía cerebral para descartar HIC.

Los exámenes de coagulación pueden variar en relación con los valores del adulto y según sea prematuro (Tablas 61-4 y 61-5). Una vez conocidos los valores de referencia, es importante la interpretación adecuada. En el caso del TP, tener presente que teniendo un TTPA normal, el TP alterado refleja principalmente una disminución del FVII, el cual es vitamina K dependiente. En el caso del TTPA con un TP normal, especialmente en un RN, por lo demás, sano o con clínica hemorrágica, debe hacer sospechar deficiencia de factores VIII o IX (hemofilias), aunque también se afecta en deficiencia de FXI y XII. Si tanto el TP como el TTPA se encuentran alterados se debe descartar compromiso hepático (todos los factores de coagulación excepto el FVIII se producen en el hígado) y en caso del RN grave es mandatorio descartar CIVD, controlar fibrinógeno, dímero-D y FVIII que en este caso estará disminuido por coagulopatías de consumo.

Uno de los cuadros más característicos de esta edad es la **enfermedad hemorrágica del RN**, que se produce por un déficit de vitamina K (VK) durante los primeros días o semanas de vida. La VK es un cofactor de la carboxilación postribosomal de residuos de ácido glutámico. Esta falla impide la unión de membranas celulares de las proenzimas II, VII, IX y X. En la embarazada solo el 10% de la VK de la madre atraviesa la placenta, los depósitos son bajos en el RN, especialmente en el prematuro que, además, presenta una inmadurez hepática. A ello se agrega la escasa colonización intestinal durante las primeras horas de vida y el aporte insuficiente de VK de la leche materna. La forma clásica de la enfermedad se presenta entre el segundo y el séptimo día de vida en RNT sano, alimentado con leche materna que no ha recibido profilaxis con VK. La forma tardía, menos frecuente, se presenta entre 2 semanas y 6 meses de vida en niños que no recibieron VK al nacer, con alimentación materna exclusiva o bien que presenta diarrea con alteración de la absorción de grasas (fibrosis quística, atresia biliar, deficiencia de alfa-1-antitripsina) o antibioterapia que altera la flora intestinal. La complicación más grave es la HIC.

Cuadros similares pueden producirse en RN cuyas madres que han consumido durante el embarazo fármacos que alteran el metabolismo de la VK como hidantoína, barbitúricos, rifampicina, isoniacida o anticoagulantes dicumarínicos.

Para prevenir esta deficiencia se recomienda la administración de 1 mg de VK por vía intramuscular (im) o si está contraindicada la vía im, intravenosa (iv) lenta. La

Tabla 61-4. Pruebas de coagulación en recién nacidos de término

Prueba	día 1	día 5	día 30	día 90	día 180	Adulto
TP	13	12,4	11,8	11,9	12,3	12,4
TTPA	42,9	42,6	40,4	37,1	35,5	33,5
TT	23,5	23,1	24,3	25,1	25,5	25
Fibrinógeno	2,83	3,12	2,70	2,43	2,51	2,78

Tabla 61-5. Pruebas de coagulación recién nacidos pretérmino

Prueba	día 1	día 5	día 30	día 90	día 180	Adulto
TP	13	12,5	11,8	12,3	12,5	12,4
TTPA	53,6	50,5	44,7	39,5	37,5	33,5
TT	24,8	24,1	24,4	25,1	25,2	25
Fibrinógeno	2,43	2,80	2,54	2,46	2,28	2,78

administración de 1mg de VK acorta el TP a las 6 h y normaliza los valores de PT a las 24 h. En casos severos, puede requerir más de una dosis a intervalos de 4 a 8 h. Si existe hemorragia activa, aportar plasma fresco 10 a 15 cc por kg.

Respecto de las enfermedades congénitas de la coagulación en la mayoría de los casos graves, se hacen evidentes durante los primeros meses de vida y especialmente en el período de RN, cuando se asocia con parto traumático o asistido por fórceps o ventosas y a venopunciones. Más del 90% de las deficiencias congénitas de coagulación que se diagnostican durante el período de RN corresponden a hemofilia A o B grave.

Otros déficit severos de factores de coagulación (F II, V, VII, X, XI, XIII) son raros, ya que se heredan de forma autosómica recesiva.

La enfermedad de von Willebrand (EVW) tipo 1 y 2 no suelen ser sintomáticas en el RN, ya que existe un aumento fisiológico de la función y cantidad del factor de von Willebrand (FVW) solo serían sintomáticos, en casos muy severos, o en la forma menos frecuente, el tipo 3 en que el FVW está ausente.

Las alteraciones plaquetarias congénitas se discuten más adelante del RN en este capítulo. Sin embargo, hay que recordar que existen cuadros de disfunción plaquetaria grave con recuento de plaquetas normal, como es la **enfermedad de Glanzmann**; ante la sospecha de disfunción plaquetaria el examen diagnóstico es la agregometría.

Clínica

La mayoría de los trastornos congénitos de la coagulación son asintomáticos en el RN. Los casos sintomáticos suelen ser los trastornos graves o con procesos traumáticos asociados. Pueden presentarse como sangrado, equimosis o hematomas vinculados con el sitio de administración intramuscular de vitamina K o punción intravenosa. El cefalohematoma e incluso la HIC, puede presentarse en hasta el 2% de los RN con hemofilia severa y también ha sido descrito en los déficits severos de factor XIII, X y VII. La hemartrosis es rara en el RN y debiera despertar alta sospecha de hemofilia. Una mención especial requiere el sangrado del cordón umbilical, ya que es característico del déficit de FXIII y se diagnostica con la cuantificación de FXIII, ya que esta deficiencia no se pesquisa con exámenes comunes de coagulación (no altera el TP ni el TTPA).

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la cuantificación del factor deficiente, tomando en cuenta que muchos factores no alcanzan su nivel estable en período de RN inmediato, especialmente en el caso del FIX que alcanza su valor normal después de los 6 meses de vida, por lo que el diagnostico de hemofilia B leve o moderada debiera hacerse con precaución en RN. En caso de que exista el antecedente de hemofilia familiar y el RN es de sexo masculino se debe tomar una muestra de cordón para la cuantificación de FVIII o IX. Para hemofilia B grave es posible verlo en el RN, pero en formas leves se debe repetir a los 6 meses.

Tratamiento

El tratamiento de las deficiencias hereditarias de factores consiste en aportar el factor deficitario, liofilizado de factor VIII o IX según corresponda, sin embargo, esto solo se debe hacer si existe sangrado anormal. Se aporta el factor deficitario hasta lograr un nivel hemostático que detenga el sangrado y por el tiempo necesario para prevenir el resangrado. Si es un hallazgo de laboratorio y el RN es asintomático se deben tomar las precauciones necesarias ante cirugía o procedimientos invasivos e indicar la vitamina K por vía intravenosa para prevenir hematoma local.

TROMBOCITOPENIA NEONATAL

La trombocitopenia es frecuente en RN, presentándose hasta en el 3% al 5% de los RNT y hasta el 30% de los hospitalizados en una UCI neonatal. En el RN de bajo peso es la segunda alteración hematológica después de la anemia. Su importancia en el período neonatal radica en ser factor de riesgo para sangrado grave, especialmente HIC, que se presenta en hasta en el 15% de los pacientes de UCI neonatal y en el 25% al 30% de los RNPT menores de 1.500 g.

Las infecciones intrauterinas virales o bacterianas son la causa más frecuente de trombocitopenia fetal adquirida. La principal causa de trombocitopenia aislada en RN, por lo demás sanos, es la trombocitopenia neonatal aloinmune.

El recuento plaquetario aumenta con la EG, llegando a los valores de adulto desde la semana 18 de gestación. Al nacer, independiente de la EG, el número plaquetas se mantiene estable en los valores normales descritos para niños y adultos (150.000 y 450.000), pero su función, medida por agregometría, está disminuida en relación con el adulto en la primera semana de vida extrauterina. Se define trombocitopenia como recuento de plaquetas menor a 150.000, considerándose clínicamente significativas las menores a 50.000 plaquetas/mL. Los RNPT sanos, hasta en el 30% pueden recuento plaquetario entre 100.000 y 150.000.

Clasificación

Existen múltiples clasificaciones, siendo las más relevantes:

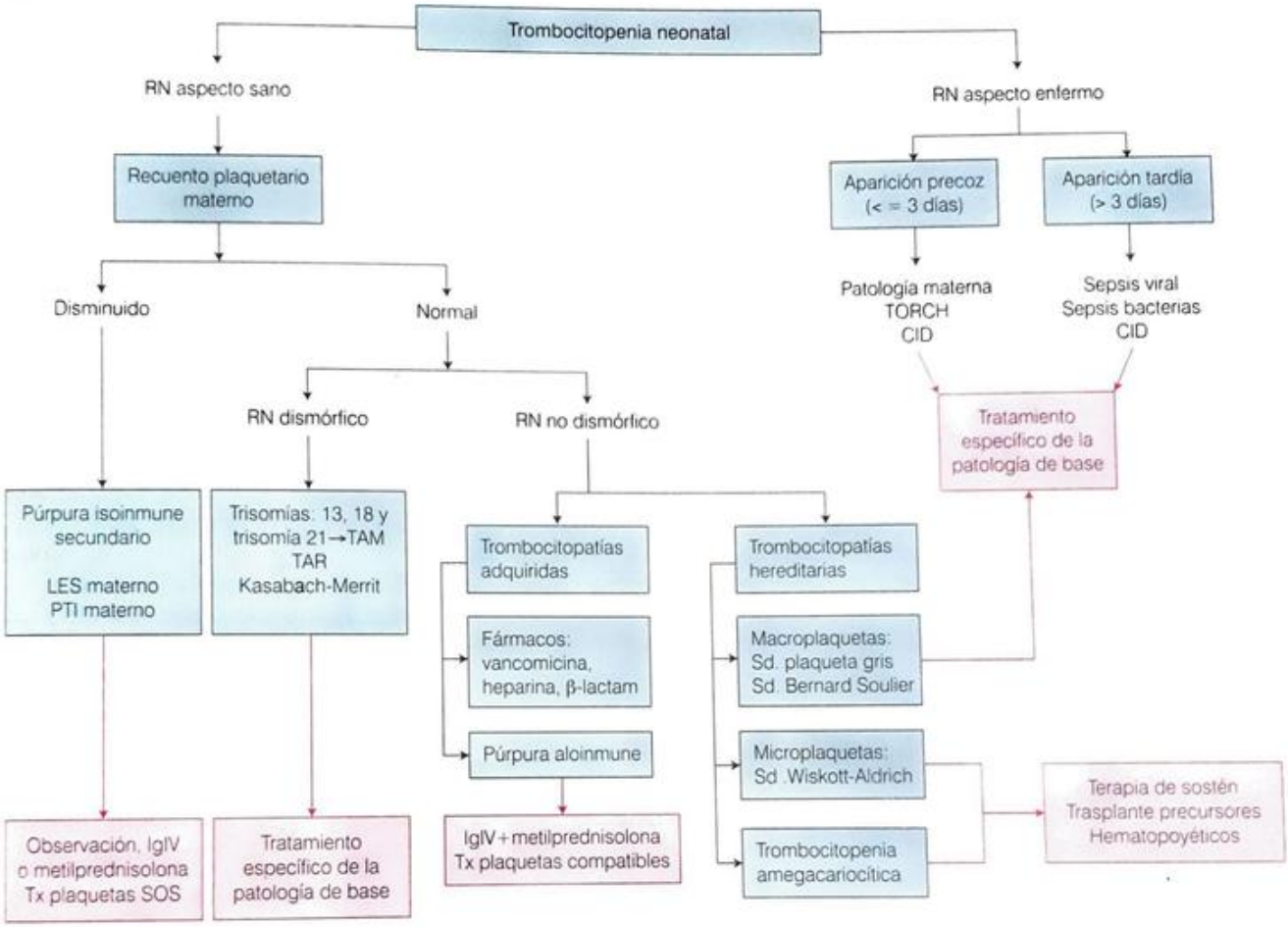
Clasificación por severidad:

- Leve (100.000 a 150.000 plaquetas/mL)
- Moderada (50.000 a 100.000 plaquetas/mL)
- Grave (< 50.000 plaquetas/mL)

Clasificación por edad de presentación. Esta es relevante pues permite orientar el manejo y pronóstico del paciente:

- **Precoz** (< 3 días): en RNPT está asociada a hipoxia fetal crónica, asfixia neonatal, pacientes con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) o enfermedades maternas. En el RNT "sano" debe descartarse destrucción mediada por anticuerpos: trombocitopenia aloinmune o autoinmune. Otras causas de instalación precoz son: infecciones virales (VIH, enterovirus), Infecciones perinatales (Estreptococo

Figura 61-1. Algoritmo diagnóstico de las trombocitopenias neonatales.



B, E. *coli*), policitemia, trombosis, especialmente de la vena renal y trisomías.

- **Tardía** (> 3 días): generalmente asociado con infección bacteriana aguda, enterocolitis necrotizante, infecciones virales (VHS, CMV adquirido), trombosis relacionada con catéter y anemia de Fanconi.
- **A cualquier edad:** RN con coagulación intravascular diseminada (CID), autoinmune, hemangioma gigante con atrapamiento plaquetario o síndrome Kasabach-Merrit (SKM), alteraciones metabólicas, inducida por fármacos (ß-lactámicos, vancomicina, heparina) y trombocitopenias hereditarias.

Clasificación por frecuencia. La Tabla 61-6 resume las diferentes causas de trombocitopenia según frecuencia de presentación.

Tabla 61-6. Causas de trombocitopenias neonatales según frecuencia

Comunes	Infrecuentes
Sepsis neonatal	Trombocitopenia amegakariocítica congénita
Asfixia/PIH/RDS	Trombocitopenia con ausencia de radio
Trombocitopenia aloinmune	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Enterocolitis necrotizante	Síndrome de Bernard-Soulier
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) Materno	Trisomías 13, 18 y 21
	Leucemia congénita

Tabla 61-7. Trombocitopenia según perfil clínico del paciente

Recién nacido sano	
Plaquetas maternas normales	**Plaquetas maternas disminuidas**
Trombocitopenia isoinmune	PTI materno
Drogas (quinina, sulfas y AAS)	Uso de drogas maternas
Hemangioma gigante (SKM)	Lupus materno
Trombocitopenias congénitas (TAR, aplasia medular, etc.)	
Recién nacido enfermo	
Sin alteración coagulación	Con alteración coagulación
Infecciones (sin CID)	Coag intravascular diseminada
Hiperesplenismo	Septicemia
Infiltración médula ósea	Insuficiencia hepática severa
Enterocolitis necrotizante	Asfixia, hipoxia, hipotermia

Tabla 61-8. Diagnóstico diferencial entre trombocitopenia aloinmune e isoinmune en RN

	TCP aloinmune	TPC isoinmune
Antígenos plaquetarios	Plaquetas fetales con Ag HPA_{1A} y HPA_{5B} no presentes en plaquetas maternas	Ac contra plaquetas maternas y fetales anti GPIIB/IIIA y anti complejo GPIb/V/IX
Recuento plaquetario	< a 20.000	> a 50.000
Tiempo de presentación	Nace con trombocitopenia	Caída dentro de la 1 semana de vida
Antecedentes maternos	Plaquetas maternas normales y sin antecedentes de enfermedades AI	Conteo plaquetario materno bajo y/o historia de LES, PTI, hipotiroidismo
Porcentaje de HIC	10% al 20%	< 1%
Manejo	Tx de plaquetas maternas IgIV o metilprednisona	IgIV, metilprednisona

Clasificación según escenario clínico.

La Tabla 61-7 resume la clasificación según el perfil clínico del RN con trombocitopenia

- RN sano con trombocitopenia.
- RN enfermo con trombocitopenia. En este grupo, en general las causas se relacionan con procesos primarios en que la trombocitopenia es segundaria a esta enfermedad. Por ejemplo: distrés respiratorio, hijo de madre diabética o RCIU.

Otras clasificaciones:

- Mecanismo de producción: aumento consumo/aumento destrucción/disminución producción.
- Mecanismo fisiopatológico: inmune, genético, inducido por drogas, CID, insuficiencia placentaria o misceláneas.

Cuadros clínicos específicos

Trombocitopenia asociada a patología materna. Causadas por destrucción plaquetaria o megacariopoyesis inefectiva con trombopoyetina (TPO) elevada sin respuesta medular. Generalmente, son trombocitopenias leves, alcanzado su nadir a los 4 días de vida y se resuelve en la segunda semana de vida extrauterina. Solo requiere manejo transfusional en RN con alto riesgo de sangrado o hemorragia.

Trombocitopenia asociada con infecciones congénitas. Generalmente es de presentación precoz en RN enfermo y está asociada a infecciones perinatales del espectro TORCH o bacterianas como Listeria monocytogenes o E. coli. También se presentan en el contexto paciente séptico relacionado o no con CID.

TROMBOCITOPENIAS HEREDITARIAS

Síndrome de Bernard-Soulier. Herencia autosómica recesiva que corresponde a un déficit de receptor Ib/V/IX plaquetario o receptor del factor de von Willebrand. Al frotis se presenta con trombocitopenia, que puede ser inicialmente leve, asociada con macroplaquetas y en la agregometría con ausencia de agregación con ristocetina.

Síndrome Wiskott - Aldrich. Enfermedad ligada a X recesiva, por lo que afecta solo a hombres de la familia afectada. Corresponde a mutación del gen WASP el cual está relacionado con polimerización de actina en plaquetas, neutrófilos y células inmunes. Clínicamente se manifiesta con sangrado mucocutáneo que en el 30% pueden ser graves incluyendo HIC en el 2%. Dentro del primer año de vida aparece eccema y luego las manifestaciones de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes (purpura inmune con refractariedad a transfusiones) y desarrollo de neoplasias. En el hemograma presentan trombocitopenia con microplaquetas (3 a 5 fL), pudiendo aparecer signos de anemia hemolítica (35%) o neutropenia (25%).

Síndrome plaqueta gris. Enfermedad autosómica recesiva asociada con macrotrombocitopenia leve y defectos en la agregación plaquetaria especialmente con ADP y colágeno se asocia con desarrollo de mielofibrosis y esplenomegalia. Corresponde fisiopatológicamente a la ausencia de gránulos alfaplaquetarios.

Trombocitopenia congénita amegacariocítica. Es un trastorno autosómico recesivo se debe a mutaciones en el gen c-MPL que causan la expresión de un receptor de TPO disfuncional. Se presenta como trombocitopenia hipomegacariocítica sin otras características físicas. La mayoría de los pacientes desarrollan una anemia aplásica severa con pancitopenia durante los primeros años de vida. A diferencia de otras trombocitopenias detectadas en períodos perinatales, los niveles plasmáticos de TPO en este defecto pueden ser más de 10 veces superiores a los normales.

Trombocitopenia con ausencia de radio o síndrome de TAR. Rasgo genético generalmente autosómico recesivo. Se caracteriza por una trombopenia secundaria a disfunción de la megacariocitopoyesis, asociado con malformaciones esqueléticas con anomalías de las extremidades, característicamente ausencia bilateral del radio con conservación del pulgar. Puede tener otras anomalías como dismorfias, malformaciones cardíacas o retraso del desarrollo.

TROMBOCITOPENIAS INMUNES

La trombocitopenia inmune en el feto y RN resulta de anticuerpos maternos tipo IgG que atraviesan la placenta, ya sea aloanticuerpos dirigidos contra antígenos plaquetarios paternos o autoanticuerpos en una madre con purpura inmune (PTI, LES).

Trombocitopenia aloinmune. Se caracteriza por incompatibilidad plaquetaria feto-materna, con aloinmunización de la madre a antígenos plaquetarios paternos presentes en el feto. Solo el 10% de las madres HPA-1 negativo desarrollan aloanticuerpos HPA-1 y de estos solo el 30% de los fetos o neonatos desarrollaran trombocitopenia. Ocurre entre 1:1.000 a 3.000 embarazos, siendo la principal causa de trombocitopenia aislada asociada con hemorragia. Hasta en el 30% ocurre en primer embarazo. Clínicamente, se ve un RN sano con petequias o hemorragia precoz. El hemograma muestra trombocitopenia aislada, generalmente < 20.000 x mm^3. Su evolución es autolimitada mejorando espontáneamente entre los 2 a 15 días. El 10% a 20% presenta sangrado grave especialmente gastrointestinal o HIC. Esta última puede ocurrir en período prenatal con el 5% al 10% de mortalidad. El diagnostico de laboratorio se basa en la demostración en la madre de anticuerpos que reaccionan con plaquetas del padre o en su defecto del RN.

El tratamiento se basa en el uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Su uso de profiláctico durante el embarazo está indicado solo en un grupo seleccionado de pacientes: madres con antecedente de RN previo afectado, especialmente si presentó complicación hemorrágica grave o cuando el padre es conocidamente homocigótico para antígeno.

Los aloanticuerpos IgG cruzan la placenta a las 14 semanas de gestación y los antígenos plaquetarios se expresan a partir de las 16 semanas, por lo que el tratamiento debe iniciarse precozmente a las 20 semanas de gestación. Existen distintos protocolos para la administración de IgIV: 2 g/kg/semanal sola o 1 g/kg/semanal asociado con prednisolona 0,5 mg/kg/día. En estos pacientes se recomienda cordocentesis en la semana 32 para determinar recuento plaquetario y decidir tiempo y vía de parto.

El manejo del RN se hace con recuento plaquetario seriado la primera semana de vida. La indicación de transfusión de plaquetas es según el cuadro clínico: con recuento menor a 30.000 x mm^3 en pacientes sin riesgo de sangrado y menor de 50.000 x mm^3 en pacientes con sangrado o de mayor riesgo. La transfusión debe ser de plaquetas maternas o en su defecto HPA compatibles (difíciles de conseguir) idealmente lavadas, para eliminar anticuerpos de la madre presentes en plasma residual e irradiadas, para evitar enfermedad injerto contra huésped.

En RN con trombocitopenia grave o que requieran transfusión plaquetas y no se cuente con plaquetas HPA negativo, está indicada IgIV en dosis de 400 mg/kg/día por 2 a 5 días, al tiempo de la transfusión de plaquetas.

Este cuadro es autolimitado y el recuento plaquetario mejora, en la mayoría de los casos, durante los primeros 15 días de vida. En algunos casos, la trombocitopenia podría prolongarse hasta 2 o 3 meses, posiblemente por paso de anticuerpos IgA a través de la lactancia materna.

Trombocitopenia isoinmune. En este caso la madre tiene purpura inmune (PTI, LES) previo, o lo desarrolla durante el embarazo (un tercio de los casos). Los anticuerpos IgG pasan

al feto y se produce trombopenia del feto y RN en el 10% de los casos. En general, la trombopenia es moderada, con un riesgo menor al 1% de HIC intrauterina. El riesgo de trombopenia en el feto y RN se relaciona con la severidad cuadro clínico materno. El recuento de plaquetas se mantiene bajo durante la primera semana de vida y luego mejora en un tiempo variable. En casos de púrpura grave puede administrarse IgIV al RN.

Tratamiento de trombocitopenia. En un estudio prospectivo controlado randomizado, Andrews y cols. concluyeron que los RN sin hemorragia con plaquetas > 50.000 no requerirían transfusiones de plaquetas. Las recomendaciones de Murray y Roberts nos parecen adecuadas: umbral para transfusión en RN estables con Rto plaquetas < 30.000 y si el RN es de riesgo, en particular prematuro < 1 kg con riesgo de HIC con Rto < 50.000. Se administra 10 a 20 mL/kg de concentrado plaquetario que son 50 a 60 mL. Por lo tanto, en el RNT se transfunde 1 unidad y 1/2 unidad en el menor de 1.500 g para evitar sobrecarga de volumen (este concentrado puede reducirse a un volumen de 10 a 15 mL para 1 unidad). Una unidad c/3 kg aumenta las plaquetas en 50.000 a 100.000/ mm^3 y su vida media es de 4 a 5 días, a menos que exista destrucción. Se recomienda irradiar las plaquetas a transfundir para evitar posible reacción injerto versus huésped y que sean CMV negativas (filtradas).

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN ECMO NEONATAL

Las complicaciones hemostáticas, tanto hemorragias como trombóticas, siguen siendo las principales causas de morbilidad y mortalidad en RN sometidos a ECMO.

Las causas de estas complicaciones se deben principalmente a:

- Patologías asociadas tanto de la madre como del RN
- Uso de anticoagulantes
- Contacto con la superficie del circuito extracorpóreo

Patologías asociadas. Es importante considerar que la patología materna podría incidir en alteraciones de coagulación del RN, independientemente de la causa de conexión a ECMO. Además, RN con otras patologías como insuficiencia cardíaca, renal o hepática (IH) o bien infecciones con natales o adquiridas durante su evolución, pueden comprometer en forma secundaria la coagulación produciendo trombopenia, disfunción plaquetaria, disminución de producción o consumo de factores de coagulación, los cuales pueden corregirse previo a la conexión a ECMO, pero persisten o se agravan durante su evolución si no se maneja la causa primaria.

Uso de anticoagulantes. El uso de heparina en RN tiene varias particularidades en relación con el adulto, lo cual incide en el manejo de RN en ECMO. Los niveles bajos de antitrombina propios de la hemostasia en desarrollo, más el *clearance* aumentado de heparina determinan que, para lograr un mismo grado de anticoagulación que los exigidos a adultos, se requieran mayores dosis de heparina por kilo de peso. Por otra parte, la medición del efecto anticoagulante de la heparina en RN puede no correlacionarse al medir con métodos habituales, TTPA o ACT con niveles de anticoagulación con anti-FXa que es el *gold standard* para anticoagulación con heparina.

Contacto con la superficie del circuito extracorpóreo. Los componentes del circuito son en su mayoría artificiales y conducen a la activación de múltiples sistemas hemostáticos. Inicialmente, se observa aumento de la coagulación, secundaria a un estado proinflamatorio (activación de FXII y sistema calicreína-cinina) y disfunción endotelial, lo cual produce activación plaquetaria y aumento en la generación de trombina. Esta hipercoagulabilidad se compensa parcialmente por aumento de la fibrinólisis mediada por plasmina. A su vez, en la superficie artificial se produce adsorción de proteínas (fibrinógeno, factores de coagulación), contribuyendo la adhesión de plaquetas activadas en el circuito y endotelio dañado, aumentando el riesgo de eventos trombóticos. De esta manera, en los pacientes, las alteraciones descritas, se asocian simultáneamente con un estado hipocoagulable y mayor riesgo de sangrado, mediado por el agotamiento de factores de coagulación, consumo plaquetario y activación de sistemas fibrinolíticos compensatorios.

Von Willebrand adquirido (EvWA). El aumento de los multímeros de alto peso molecular del factor de von Willebrand (FVW) es una de las formas de compensación de la hemostasia primaria en la hemostasia en desarrollo. Faltan estudios para determinar la incidencia de EvWA en RN sometidos a ECMO. Se debe tener presente ante síntomas de sangrado anormal con exámenes de coagulación en rangos habituales. La EvWA no se evidencia en TEG o ROTEM y ante la sospecha debe realizarse estudio de von Willebrand donde se evidencia una relación < 0,7 entre FVW antigenico y FVW funcional (vWF:RCo) o bien pérdida de multímeros de alto peso molecular.

En el caso específico de RN con sangrado intra ECMO es difícil evaluar si la causa es dependiente del uso de heparina y muchas veces, el bajar la anticoagulación, trae como consecuencia una tendencia a hacer trombos en el circuito con mayor consumo plaquetario y aumento de la trombopenia, lo que acentúa la coagulopatía.

Desde este punto de vista es importante la implementación de exámenes que permitan un mejor monitoreo del estado de la coagulación en pacientes con ECMO. Las guías ELSO sugieren el monitoreo con varios exámenes para mantener una apreciación clara del estado del RN. De la interpretación correcta de estos exámenes dependerá el buen manejo del riesgo hemorrágico.

Recuento de plaquetas. La acción del circuito sobre la sangre determina agregación plaquetaria con trombopenia secundaria. Los valores límites para transfusión de plaquetas, si bien están estandarizados, deben ajustarse a cada paciente

según el riesgo de sangrado y evolución, considerando que también puede existir algún grado de disfunción plaquetaria por razones secundarias.

TP y TTPA. Estos exámenes se hacen en plasma, por lo tanto, miden factores de coagulación, el TP principalmente el FVII, que tiene la característica de tener una vida media muy corta, ser dependiente de la vitamina K y de producirse en el hígado. Estas características lo hacen un buen predictor de compromiso hepático y coagulopatía de consumo, sin embargo, los niveles coagulantes del FVII son bastante bajos (20%), lo cual equivale a un TP menos de 40% y su deficiencia aislada, en general, no produce sangrado.

El **TTPA** también mide factores de coagulación de la vía intrínseca (XII, XI, IX, VIII) con lo cual se encontrará también alterado en daño hepático y coagulopatía de consumo, pero es difícil de evaluar porque está alterado por el uso de heparina.

Ambos **TP y TTPA** tienen una vía común, por lo cual la alteración simultánea de ambos hace pensar en una coagulopatía más compleja (CIVD o IH) que abarque muchos factores de coagulación o bien alteración directa del fibrinógeno.

Tiempo de coagulación activado (ACT). Este se hace en sangre total, tiene la ventaja de que se hace al lado de la cama del paciente y básicamente mide la activación de los factores de coagulación, por lo que se utiliza para ajustar la anticoagulación con heparina, no para medir coagulopatía. Al estar estandarizada en sangre total, se altera por las mismas condiciones que el TTPA, pero además la anemia y trombopenia puede interferir en su medición.

Como tanto el TTPA como el ACT pueden no correlacionarse bien con la actividad de la heparina en RN críticamente enfermos, la recomendación es corroborar, especialmente en RN de mayor riesgo con anti-FXa. Esta técnica es el *gold standard* para medir la actividad de heparina y nos permite en pacientes estables confirmar los valores de ACT y en pacientes inestables o con mayor riesgo de sangrado mantener un monitoreo más estricto. La frecuencia de control debiera ser al menos diaria o las veces que sea necesaria para confirmar efecto de heparina en paciente inestable o de mayor riesgo. Tiene el inconveniente de que requiere laboratorio de urgencia y tiene una latencia en nuestro servicio de aproximadamente 2 h.

Técnicas viscoelásticas tromoelastograma (TEG) o ROTEM. En los últimos años se ha redescubierto este examen y actualmente se encuentran ya en publicaciones específicas de valores de referencia para el RN. Tiene varias ventajas para el uso en pacientes en ECMO. Es un examen de coagulación global, con lo cual permite hacer una evaluación de varios parámetros, a la vez, incluyendo factores coagulantes, anticoagulantes, como también la fibrinólisis, que no puede verse con otras técnicas de laboratorio. Un aporte especial es que nos permite aislar el efecto de la heparina al usar cubetas con heparinasa, así se puede apreciar específicamente la alteración de coagulación que debe corregirse en caso de sangrado o dirigir la administración de antifibrinolíticos en caso, por ejemplo, de cirugía.

En resumen, mantener una adecuada hemostasia en ECMO es una situación compleja y dinámica, ya que puede conducir a un estado hipercoagulable en el circuito, y a una coagulopatía mixta en los pacientes, por lo que es fundamental una adecuada monitorización de la anticoagulación, para evitar las complicaciones asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

Alexander DC, Butt WW, Best JD *et al.* Corre- lation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. Thromb Res 2010; 125:387-92.

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. Pediatrics 2003; 112:191-92.

Andrews J, Winkler AM. Transfusion. Med Rev 2016; 30:223-29.

Annich GM. Extracorporeal life support: the precarious balance of hemostasis. J Thromb Haemost 2015; 13(1):336-S42.

Bembea MM, Schwartz JM, Shah N *et al.* Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation. ASAIO J 2013; 59:63-68.

Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion. A UK Perspective. Neonatology 2015; 107:1-7.

Curtis BR. Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 2015; 171:671-82.

Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: 475-78.

Cheung PY, Sawicki G, Salas E *et al.* The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates. Crit Care Med 2000; 28:2584-90.

Del Vecchio A, Motta M, Romagnoli C. Neonatal platelet function. Clin Perinatol 2015; 42:625-38.

Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look. Thromb Haemost 2006; 96:547-52.

Geddis AE. Inherited thrombocytopenia: congenital. Amegakaryocytic Thrombocytopenia and Thrombocytopenia with Absent Radii. Semin Hematol 2006 43:196-203

Greeway A, Massicote MP, Monagle P. Neonatal Thrombosis and its treatment. Blood Reviews 2004; 18:75-78.

Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K *et al.* Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. Expert Rev Hematol 2014; 7(3): 387-95.

Haley KM, Recht M, Owen JT. McCarty. Neonatal platelets: mediators of primary hemostasis in the developing hemostatic system. Pediatr Res 2014; 76(3):230-37.

Israels SJ, Rand ML, Michelson AD. Neonatal platelet function. Semin Thromb Hemost 2003; 29(4):363-72.

Kaplan RN, Bussel JB. Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. Pediatr Clin North Am 2004; 51:1109-40.

Kulkarni R, Lusher JM. Perinatal management of newborns with haemophilia. Br J Haematol 2001; 112:265-74.

Liveris A, Bello RA, Friedmann P *et al.* Anti-factor Xa assay is a superior correlate of heparin dose than activated partial thromboplastin time or activated clotting time in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. Pediatr Crit Care Med 2011; 15:e72-9.

Marije M. Kamphuis *et al.* Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: A systematic review. Pediatrics 2013; 131:e847-55.72

Monagle P, Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. Nathan and Oski's haematology of infancy and childhood. 6th ed. Filadelfia: WB Saunders Co., 2003:121-68.

Pal S, Curley A, Stanworth SJ. Interpretation of clotting tests in the neonate. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014; 0:F1-F5.

Pasala S, Fiser RT, Stine KC *et al.* von Willebrand factor multimers in pediatric extracorporeal membrane oxygenation support. ASAIO J 2014; 60(4):419-23.

Ryerson LM, Lequier LL. Anticoagulation management and monitoring during pediatric extracorporeal life support: a review of current issues. Front Pediatr 2016; 4:67.

Saxonhouse MA. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol 2015; 42:651-73.

Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012:506-511.

Sola-Visner M, Bercovitz RS. Neonatal platelet transfusions and future areas of research. Transfus Med Rev 2016; 30(4):183-88.

Toriello HV. Thrombocytopenia-Absent Radius Syndrome. Semin Thromb Hemost 2011; 37:707–712.

Urlesberger B, Zobel G, Zenz W *et al.* Activation of the clotting system during extracorporeal membrane oxygenation in term newborn infants. J Pediatr 1996; 129:264–268.

Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Br J Haematology 2002; 119:295-309.

Yurdakok M. Inmune Thrombocytopenia in the newborn. J Pediatr Neonatal Individualized Med 2017; 6:1-10.

Zavadil DP, Stammers AH, Willett LD *et al.* Hematological abnormalities in neonatal patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). J Extra Corpor Technol 1998; 30:83-90.

ANALGESIA, SEDACIÓN Y ANESTESIA EN EL RECIÉN NACIDO

62

S. Urzúa B. • M. Concha P.

ANALGESIA Y SEDACIÓN

Prevenir y aliviar el dolor son hoy en día considerados parte del manejo integral del RN de término y prematuro, no solo desde el punto de vista fisiológico y ético, sino también debido a las consecuencias que el dolor puede generar a largo plazo. Se ha descrito que la exposición repetida al dolor precozmente, puede tener efectos adversos como inestabilidad hemodinámica, alteraciones en el desarrollo cerebral y somatosensorial, neurodesarrollo y en la respuesta al estrés, los que pueden persistir en el tiempo.

El procesamiento cortical del dolor ha sido descrito precozmente y tanto las vías nociceptivas como la respuesta al dolor aparecen desde las 25 semanas de gestación. Sin embargo, a edades tempranas, los estímulos nocivos activan las vías exitatorias y también los circuitos inhibidores, alterando así el equilibrio entre los mecanismos de retroalimentación (positiva y negativa). Esta inmadurez produce una pobre localización y discriminación sensorial, facilitando así la sensibilización del sistema nervioso central a estímulos nocivos repetidos.

Se han desarrollado diferentes instrumentos de evaluación del dolor en el RN, que incluyen componentes tanto fisiológicos como de comportamiento. Falta desarrollar alguna escala que permita evaluar el dolor en pacientes paralizados o con compromiso neurológico severo. Un instrumento fácil de utilizar es la escala de dolor del RN (*Infant Pain Scale*, NIPS) (Tabla 62-1). Cualquiera sea la escala utilizada, es fundamental continuar entrenando al personal de salud en reconocer el dolor en el RN. Actualmente, se están evaluando otras técnicas, como la espectroscopía cercana al infrarojo (NIRS en inglés) y la RM funcional, para evaluar el procesamiento a nivel cortical del dolor. Al considerar todo esto, es que en el RN el uso de analgésicos y sedantes es generalmente empírico y varía en los distintos centros. Por otra parte, la farmacología de los diferentes agentes, incluidos las concentraciones terapéuticas, dosis adecuadas y efectos adversos, son aún poco conocidos y no siempre bien evaluados en el RN.

Uno de los principales usos de la sedación y analgesia en el RN es en el paciente ventilado y la mayoría de las escalas existentes, han sido desarrolladas para evaluar a pacientes no ventilados, lo que dificulta más su interpretación. El uso de sedación es controvertido, especialmente con la ventilación sincronizada, pues reduce la necesidad de altas dosis de

Tabla 62-1. Escala de dolor para RN (NIPS)

Parámetro \ Puntaje	0	1	2
Expresión facial	Relajada	Contraída (músculos faciales tensos)	
Llanto	Sin llanto	Gemidos	Llanto vigoroso
Patrón respiratorio	Relajado	Cambio en patrón	
Brazos	Relajados	Flectados/extendidos	
Piernas	Relajadas	Flectadas/extendidas	
Estado de alerta	Durmiendo/calmado	Irritable	

Puntaje de 0-7, se considera dolor si ≥ 4 puntos.
Adaptado de: Lawrence J y cols., 1993.

sedantes y relajantes musculares para "acoplar" al niño al ventilador. Antes de decidir el uso de sedación y/o analgesia en un RN ventilado, es importante descartar otros factores responsables de la mala respuesta del RN a la ventilación mecánica, como son la hipoventilación e hipoxemia, excesivo ruido y luz, secreciones en el tubo endotraqueal, vías venosas filtradas, etc., todos estímulos negativos para el niño.

A continuación se revisarán las medidas farmacológicas y no farmacológicas más usadas en la sedación y analgesia en el cuidado intensivo neonatal.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS

Posicionamiento del RN (envolverlo y contenerlo), contacto piel a piel, lactancia al pecho materno y estimulación sensorial con múltiples estímulos (táctil, auditiva, visual y del gusto) han demostrado ser efectivos en disminuir la respuesta al dolor frente a procedimientos mínimos como la punción venosa superficial o de talón.

Sacarosa y glucosa oral. El metaanálisis publicado en 2016 por la *Cochrane* incluye 74 estudios y más de 7.000 RN entre 25 y 44 semanas concluye que el uso de sacarosa es efectiva en disminuir el dolor frente a estímulos únicos de baja intensidad como la punción venosa superficial, la punción del talón y la inyección intramuscular, tanto en RNT como prematuros. Si bien no es factible determinar la dosis óptima, debido a la diversidad de dosis utilizadas, una dosis de 0,1 a 0,2 mL/kg de sacarosa al 24% podría ser recomendada, considerando el peso y la edad del paciente. El máximo efecto se observa entre 2 a 4 minutos después del estímulo. El mecanismo de acción aún no es conocido y la administración de glucosa tendría efectos semejantes. Es importante aclarar que no se recomienda su uso para procedimientos mayores ni dosis repetitivas, pudiendo causar hiperglicemia y otros efectos no deseados.

Opioides. Son compuestos derivados de la semilla de la amapola o una variación estructural de estos extractos. Tienen un efecto analgésico y sedante y su uso produce cierto grado de depresión respiratoria que puede ser útil para que el niño tolere mejor la ventilación mecánica. Las dosis de estas drogas se detallan en el Capítulo 81: *Guía farmacológica neonatal*.

Morfina. Tiene efecto analgésico pues imita la acción de las endorfinas endógenas, inhibiendo los reflejos nociceptivos. Se metaboliza en el hígado a dos glucorónidos que son luego excretados vía renal. Uno de ellos, la morfina-6-glucorónido es más potente que la droga madre y tiene acción tanto depresora respiratoria como analgésica. La farmacocinética de la morfina es muy variable. La vida media de eliminación es de aproximadamente 9 h para la morfina y 18 h para la morfina-6-glucorónido, lo que es aún más lento en el prematuro. Entre los efectos adversos se puede observar marcada depresión respiratoria, ya que la morfina disminuye la respuesta del centro respiratorio al CO_2. Otros efectos adversos son hipotensión, íleo, retraso del vaciamiento gástrico y retención urinaria. Se puede desarrollar tolerancia después de un uso prolongado y su antídoto es la naloxona. Es el analgésico más estudiado en RN.

Fentanyl. Opioide sintético, 50 a 100 veces más potente que la morfina y en comparación con ella tiene una vida media más corta aunque variable de 1 a 15 h, mayor rapidez en el comienzo de acción y mayor estabilidad hemodinámica. La droga se metaboliza principalmente en el hígado y luego se excreta por los riñones, por lo que su vida media se prolonga en pacientes con falla hepática. Entre los efectos adversos se describe depresión respiratoria, rigidez muscular, especialmente a nivel de la parrilla costal, hipotensión y bradicardia, especialmente tras la administración rápida de dosis anestésicas. Con el uso prolongado se puede desarrollar tolerancia a las dosis analgésicas y síntomas de deprivación importantes al discontinuar su administración.

Metadona. Es un opioide de efecto analgésico, de acción prolongada, indicado en el tratamiento de síndrome de deprivación por opioides. La biodisponibilidad por vía oral es del 50% produciéndose peaks plasmáticos entre las 2 y 4 h. Es metabolizada en el hígado, no produciéndose metabolitos activos. La vida media varía de 16 a 25 h en el RN y se prolonga en pacientes con falla renal. Entre los efectos adversos están la depresión respiratoria en dosis elevadas y puede producir íleo y retardo del vaciamiento gástrico. Estos efectos adversos se observan en menor proporción que con la morfina.

La Academia Americana de Pediatría recomienda el manejo del dolor frente a procedimientos mayores como circuncisión, inserción de drenajes pleurales e intubaciones electivas. No existe evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de opioides en RN ventilados.

Otras alternativas como propofol, ketamina y dexmedetomidina aún necesitan más estudios para recomendar su uso.

Paracetamol. Su uso tanto intravenoso como oral, han sido evaluados como alternativas para el manejo del dolor postoperatorio. Datos preliminares han mostrado eficacia y seguridad, pero es necesario realizar mayores estudios.

Benzodiacepinas. Son un grupo de drogas utilizadas como ansiolíticos, anticonvulsivantes e hipnóticos. No tienen propiedades analgésicas, por lo cual no deben ser indicados para realizar procedimientos ni para el postoperatorio de pacientes. Ellas potencian la inhibición neuronal mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Pueden producir también una sedación exagerada, cambios hemodinámicos y tolerancia. Después de un uso prolongado, deben ser retiradas gradualmente por el riesgo de síndrome de deprivación. Las dosis de estas drogas se indican en el Capítulo 81: *Guía farmacológica neonatal*.

Midazolam. Utilizado frecuentemente como sedante. Es una benzodiacepina hidrosoluble de acción corta. Es

metabolizada por hidroxilación hepática, en que se produce el metabolito L-hidroximidazolam que es menos activo. Este metabolito es luego glucoronizado y excretado en la orina. El midazolam es altamente lipofílico y produce sedación en forma rápida dentro de 5 a 15 minutos. El tiempo de acción es entre 2 a 6 h, aunque la vida media de eliminación es de 4 a 6 h en los RN de término y de hasta 22 h en los niños muy prematuros y en aquellos con disfunción hepática. Tiene además una biodisponibilidad del 30% cuando se administra por vía oral y del 50% por vía sublingual e intranasal. Puede producir depresión respiratoria e hipotensión, especialmente al utilizarlo en conjunto con narcóticos o al administrarse en bolo. Se han reportado mioclonías en el 8% de los prematuros, incluso convulsiones cuando se ha administrado en infusión y en bolo o a pacientes prematuros y/o con patología del sistema nervioso central. No se recomienda su uso rutinario por los posibles efectos neurotóxicos.

Loracepam. Es una benzodiacepina de acción prolongada con un rápido inicio de acción. Es metabolizada en el hígado a un glucorónido inactivo, el cual es excretado por los riñones. El comienzo de acción es dentro de los primeros 5 minutos y el *peak* de concentración sérica ocurre dentro de los primeros 45 minutos. La duración de la acción es de 3 a 24 h y la vida media promedio es de 40 h en el RN de término. Su uso primario es como anticonvulsivante y dada su prolongada vida media no debería ser usada como sedante de primera línea en el RN. Puede producir depresión respiratoria. Se han descrito sacudidas mioclónicas rítmicas en prematuros que han recibido loracepam para sedación.

Hidrato de cloral. Es un hipnosedante muy utilizado en la población pediátrica. No tiene acción analgésica y no produce depresión respiratoria importante. Es rápidamente transformado en un metabolito activo y potencialmente tóxico, el tricloroetanol, que se excreta por vía renal después de glucuronizarse en el hígado. Se metaboliza también a ácido tricloroacético que es carcinogénico en el ratón cuando se da en dosis altas. Ambos metabolitos tienen prolongadas vidas medias (días), por lo que se acumulan con dosis repetidas. Entre las complicaciones se incluyen irritabilidad gastrointestinal, arritmias cardíacas y un efecto paradójico que produce agitación. Compite con la bilirrubina por la conjugación hepática, pudiendo producir hiperbilirrubinemia indirecta. En dosis repetidas o por sobredosis se puede producir depresión del SNC, respiratoria y miocárdica, así como íleo y globo vesical. La dosis recomendada es de 25 a 75 mg/kg por vía oral o rectal.

DEPRIVACIÓN DE SEDANTES Y ANALGÉSICOS

Como ya se ha mencionado, el RN puede desarrollar tolerancia o dependencia a algunos de estos fármacos.

Tolerancia. Disminución del efecto de una droga después de administración repetida.

Dependencia. Es la necesidad de continuar la terapia para evitar el desarrollo de síndrome de deprivación. Este síndrome incluye varios signos clínicos, entre ellos: taquicardia, agitación, taquipnea, irritabilidad y dificultad para alimentarse.

Se han descrito variados protocolos para el retiro de opioides y benzodiacepinas en los RN. Estos planes se basan en la duración del tratamiento:

- **Tratamientos cortos (≤ 7 días).** Se recomienda reducir las dosis entre el 25% al 50% diarios.
- **Tratamientos prolongados (> 7 días).** Reducir la dosis en el 20% en las primeras 24 h y luego continuar reduciendo al 10% cada 12 h. Esto deberá titularse de acuerdo a la respuesta y síntomas y signos que pueda presentar el paciente.

Cuando la exposición ha sido prolongada, el retiro paulatino puede durar semanas e incluso meses.

ANESTESIA EN EL RECIÉN NACIDO

Los RN perciben dolor desde etapas muy precoces del desarrollo. Esto genera una importante respuesta neurovegetativa que puede determinar cambios circulatorios y metabólicos, que podrían estar involucrados en el origen de morbilidad. Por esto, una anestesia efectiva resulta mandatoria para la realización de todo procedimiento quirúrgico.

La anestesia debe producir inconciencia, relajación muscular, analgesia y bloqueo o disminución de la respuesta neurovegetativa frente al estímulo doloroso. Esto requiere soporte de sus funciones vitales, principalmente circulatorias y respiratorias, las que frecuentemente son afectadas por efecto de las drogas anestésicas, de la patología o de la interacción de ambos factores. Además, durante el intraoperatorio pueden desarrollarse alteraciones como anemia, hipoglicemia, hipocalcemia, que deben ser oportunamente detectadas y corregidas.

La anestesia comienza con la evaluación preoperatoria. Esta debe identificar los problemas que enfrentará el paciente. Estos se originan en sus características como vía aérea difícil o la presencia de patología agregada, en la patología quirúrgica y las alteraciones que determina, y en las alteraciones determinadas por el procedimiento quirúrgico. La evaluación comienza con la historia materna, buscando detectar patología determinante de retardo del crecimiento intrauterino, o favorecedora de parto prematuro. Ambas situaciones determinan que en el momento de la cirugía nos enfrentemos a un RN más inmaduro que uno de término. El parto puede determinar lesiones traumáticas, hipoxia o sangrado, las cuales deben ser detectadas y registradas previo al inicio de la anestesia. Durante el parto pueden producirse sangrados importantes, sufrimiento fetal, que pueden ser causa de hipovolemia, anemia, hipoglicemia, e hipocalcemia, situaciones que deben ser detectadas y corregidas antes de la cirugía. En el RN debe determinarse su grado de madurez, siendo la prematuridad un factor pronóstico de suma importancia.

El examen físico y los exámenes complementarios deben buscar la presencia y repercusión funcional de otras malformaciones asociadas, particularmente cardíacas. Finalmente, deben determinarse las alteraciones producidas por el cuadro quirúrgico, qué acciones pueden establecerse al respecto, y planificar los cuidados intra y postoperatorios que se requerirán. La posibilidad de modificar los factores de riesgo ha llevado a que la cirugía neonatal sea lo que podríamos llamar una urgencia programada. El mejor ejemplo de esto es la cirugía de la hernia diafragmática, la cual pasó de ser realizada de forma inmediata después del parto, a diferirse hasta obtener las mejores condiciones cardiorrespiratorias posibles. La alta incidencia de cardiopatías congénitas asociadas con otras malformaciones, determina que en muchos centros se realice rutinariamente una ecocardiografía. Sin embargo, en ausencia de hallazgos clínicos o radiológicos, no existirían alteraciones cardíacas significativas, por lo cual esta podría diferirse.

La anestesia utiliza drogas como halotano, isoflurano y sevoflurano, las que por sus efectos cardiovasculares fueron durante mucho tiempo consideradas peligrosas, al punto de limitar su utilización a niveles totalmente insuficientes para una adecuada analgesia. Si bien estos efectos existen, las diferencias con niños mayores no son significativas cuando se administran considerando las diferencias de sensibilidad, captación y distribución propias de esta edad y se aseguran condiciones óptimas de volemia y frecuencia cardíaca. El no considerar esto explica las diferencias observadas en niños mayores. La seguridad de los opiáceos como agente anestésico principal también ha sido cuestionada. Los estudios que lo hacían correspondían a pacientes sometidos a cierre de *ductus*, depletados agresivamente y que mantenían condiciones hemodinámicas adecuadas con base en la estimulación simpática. La inducción anestésica disminuía el estímulo simpático haciendo evidente el déficit de volumen, y agregándose el efecto directo del opiáceo sobre la frecuencia cardíaca. Cuando esto se contrarrestaba con atropina o pancuronio, y la administración previa a la inducción de 10 a 20 mL/kg de volumen, se lograba mantener condiciones hemodinámicas estables, incluso, con dosis de fentanyl 30 a 50 µg/kg. Nuevamente, no es la droga, sino que el utilizarla sin considerar la fisiología del paciente lo que la hace insegura. Estudios posteriores demostraron que dosis de 10 µg/kg de fentanyl bloquea la respuesta neurovegetativa frente a la estimulación quirúrgica, siendo hoy uno de los principales agentes analgésicos en anestesia neonatal. El remifentanil otorga una excelente analgesia, es fácilmente titulable sin prolongar la recuperación al no depender de sistemas de eliminación que pudieran ser inmaduros, abriendo interesantes perspectivas al ofrecer una alternativa a la posibilidad de extubación en pabellón de algunos RN. Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas no están completamente determinadas en RN, pero reportes en procedimientos oftalmológicos o hidrocefalia u otros procedimientos de mediana duración que no se acompañen de reemplazo importante de volumen, inestabilidad hemodinámica o alteraciones ventilatorias confirman su utilidad. Ha sido usado satisfactoriamente, con mínimos cambios hemodinámicos en RN y prematuros, destacando un requerimiento mayor que en adultos, con importante variabilidad individual de los requerimientos pudiendo llegar hasta 20 µg/kg/min.

Los **relajantes musculares**, como la succinilcolina, tienen un volumen de distribución aumentado requiriendo dosis de 2 mg/kg. Para los no depolarizantes existe una mayor sensibilidad de la placa neuromuscular, lo cual contrarresta con el aumento del volumen de distribución, por lo cual las dosis no se modifican. El aumento del volumen de distribución sin un aumento del *clearance* determina una mayor duración de estos agentes. Son excepción a esto el atracurio y el mivacurio, ya que son metabolizados en el plasma. Por el contrario, el vecuronio se comporta como un agente de larga duración.

La **anestesia regional** representa una alternativa complementaria a la anestesia general, que permite una disminución de los requerimientos de drogas inhalatorias e intravenosas, y entregar una analgesia postoperatoria de excelente calidad, permitiendo en ocasiones una extubación más precoz.

En los últimos años, y a partir de estudios en animales, se ha cuestionado el potencial efecto neurotóxico de los agentes anestésicos. La evidencia actual no permite atribuir este efecto en humanos a ninguno de los agentes actualmente utilizados.

Como se mencionó previamente, la administración segura de anestesia requiere un adecuado soporte circulatorio y ventilatorio. Esto presenta problemas dados fundamentalmente por la dificultad de saber cuáles son las condiciones más adecuadas para cada RN, y cuales las mejores alternativas para lograrlas. Problemas como la definición de hipotensión, como medir la presión arterial, cuando y con qué tratarla, son algunas de las numerosas preguntas que no tienen respuesta categórica, y que ha llevado a señalar que el tratamiento de la hipotensión es el área de la Neonatología en la cual más acciones se realizan sin tener evidencias suficientes que respalden estas acciones. Más que las definiciones de hipotensión, sería importante conocer a qué nivel de presiones se altera el flujo comprometiendo la entrega de oxígeno a órganos como el cerebro u otros considerados menos trascendentes como el intestino, pero que finalmente también determinan morbilidad. Desafortunadamente, no existen métodos que nos permitan aproximarnos a esta situación. Si bien parece lógico pensar que una hipotensión debe ser tratada, no existen criterios validados para decir con qué presión se deber tratar, como tampoco cuál es la manera más adecuada de realizarlo: volumen, qué tipo de este, vasoconstrictores-inótropos, o ambos. Aún más, el tratar una hipotensión pudiera ser causa de morbilidad, debiendo aún evaluarse el efecto de normalizarla. La administración de fluidos es un punto central del soporte hemodinámico. Si bien un aumento del aporte se ha correlacionado con aumento de la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN), *ductus* persistente y otras complicaciones. Esto se ve más en los RN sin patología quirúrgica, ya que en estos últimos muchas veces se agregan pérdidas importantes de fluidos que requieren ser repuestas para mantener una adecuada perfusión tisular. En estos casos los requerimientos por pérdidas pueden variar desde muy escasos como en una

atresia esofágica, a cantidades incluso mayores de 100 mL/kg/h, como sucede en una ECN. Los métodos de monitorización actualmente utilizados no permiten una buena estimación del estado del espacio intravascular, por lo que la evaluación de las pérdidas y necesidades de aporte requiere permanente evaluación de parámetros clínicos y de laboratorio. De manera similar, la elección de las drogas de soporte cardiovascular, dependerá de las características clínicas de cada caso.

La escasa reserva funcional respiratoria de los RN les impide responder adecuadamente frente a un aumento de los requerimientos. Por esto, deben ser intubados y ventilados; debiendo evitar períodos prolongados de apnea o de ventilación espontánea a través de circuitos ventilatorios que aumentan el trabajo respiratorio. El control de la vía aérea debe ser rápido y atraumático. Durante mucho tiempo la intubación vigil fue la forma más utilizada para realizarlo. Sin embargo el riesgo de traumatismo, y de gatillar respuestas como hipertensión arterial, aumento de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral y de presión intracraneana, las cuales han sido relacionadas con el desarrollo de hemorragia intraventricular, han cuestionado y limitado su utilización. Estas respuestas son atenuadas por el uso de un hipnótico y de un relajante muscular, los que además facilitan el procedimiento, por lo cual son la manera más habitual de controlar la vía aérea. Como en el resto de la práctica anestesiológica, serán las condiciones hemodinámicas, las características de la vía aérea y las posibles dificultades que presenta la presencia de un estómago lleno, junto a la experiencia del anestesiólogo, las que decidirán la mejor manera de controlar la vía aérea, no excluyéndose ninguna de las alternativas. Así, en ciertas condiciones, incluso la inducción inhalatoria, es una alternativa. La intubación vigil, si bien presenta los inconvenientes mencionados, no ha sido demostrada como causa de mayor incidencia de hemorragia intraventricular, pudiendo ser una alternativa en casos en los cuales se considere posible la pérdida de la capacidad de ventilar. La ventilación intraoperatoria debe obtener una adecuada oxigenación usando las menores presiones de insuflación posibles. En relación con el CO_2, aumentos o disminuciones importantes de este se han relacionado con morbilidad, por lo que debiéramos evitar variaciones importantes del rango de normalidad, evitando utilizar modalidades de ventilación que pudieran ser deletéreas para el pulmón. La necesidad en procedimientos video asistidos de insuflar CO_2, con la posibilidad de aumentos importantes de la pCO_2 plantea numerosas preguntas, aún sin respuestas, respecto de la seguridad de estos aumentos por períodos cortos y acerca de cuál es la mejor alternativa de control.

BIBLIOGRAFÍA

Alexander S, Todres D. The use of sedation and muscle relaxation in the ventilated infant. Clin Perinatol 1998; 25:63-78.

Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. New Engl J Med 1987; 317(21):1321-29.

Anand KJ, Hall RW, Desai N *et al.* Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. Lancet 2004; 363:1673-82.

Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: Effects on the stress response. Lancet 1987; 243-48.

Anand KJ, Phil D, Hickey PR. Halothane-morphine compared whit high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. N Engl J Med 1992; 236:1-9.

Bhandari VB, Bergqvist LL, Kronsberg SS *et al.* Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. Pediatrics 2005; 116:352-359.

Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. The Cochrane database of systematic reviews 2008; (1):CD000503.

Bhatt D, Bruggman D, Thayer-Thomas J *et al.* Neonatal drug formulary 2002. 5th ed. Fontana, California: NDF Los Angeles, 2002.

Bliss D, Matar M, Krishnaswami S. Should intraoperative hypercapnea or hypercarbia raise concern in neonates undergoing thoracoscopic repair of diaphragmatic hernia of Bochdalek? J Laparoendoscopic Adv Surg Tech A 2009; 19 Suppl 1:S55-58.

Bösenberg A. Epidural analgesia for major neonatal surgery. Paediatr Anaesth 1998; 8:479-83.

Concha M, Fabres J. Anestesia y sedación en el recién nacido. En: Tapia JL, González A. Neonatología. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

Davis JP, Galankin J, McGowan XF *et al.* A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. I. Emergence and recovery profiles. Anesth Analg 2001; 93:1380-86.

Duncan Heather P, Zurick JN, Wolf RA. Should we reconsider awake neonatal intubation? A review of the evidence and treatment strategies. Paediatr Anaesth 2001; 11:135-45.

Fabres J, Carlo WA, Phillips V *et al.* Both extremes of arterial carbon dioxide pressureand the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. Pediatrics 2007; 119(2):299-305.

Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS *et al.* Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birthweight infants. Pediatrics 2006; 117:1131-35.

Friesen HR, Honda TA, Thieme ER. Perianesthetic intracranial hemorrhage in preterm neonates. Anesthesiology 1987; 67:814-16.

Friesen HR, Thieme ER, Honda TA, Morrison EJ. Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates receiving isoflurane, halothane, fentanyl, or ketamine. Anesth Analg 1987; 66:431-34.

Houck CS, Vinson AE. Anaesthetic considerations for surgery in newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017; 102(3):F251-F255.

Jacqz-Aigrain E, Burtin P. Clinical pharmacokinetics of sedatives in neonates. Clin Pharmacokinet 1996; 31:423-43.

Jones LJ, Craven PD, Lakkundi A *et al.* Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 9; (6):CD003669. doi: 10.1002/14651858.CD003669.pub2.

Lawrence J, Alcock D, McGrath P *et al.* The development of a tool to assess neonatal pain. Neonatal Netw 1993; 12:59-66.

LeDez MK, Lerman ChB. The minimum alveolar contration (MAC) of isoflurane in preterm neonates. Anesthesiology 1987; 67:301-07.

Murray JD, Forbes BR, Larry MT. Comparative hemodynamic depression of halothane versus isoflurane in neonates and infants. An echocardiographic study. Anesth Analg 1992; 74:359-67.

Nasr A, McNamara PJ, Mertens L *et al*. Is routine preoperative 2-dimensional echocardiography necessary for infants with esophageal atresia, omphalocele, or anorectal malformations? Journal of pediatric surgery 2010; 45(5):876-879.

Nemergut ME, Aganga D, Flick RP. Anesthetic neurotoxicity: what to tell the parents? Paediatric anaesthesia 2014; 24(1):120-26.

Pellicer A, Bravo MC, Madero R *et al*. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. Pediatrics 2009; 123(5):1369-76.

Robinson S, Gregory GA. Fentanyl-air-oxygen anesthesia for ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. Anesthesia and analgesia 1981; 60(5):331-34.

Ross K, Davis JP, Dear del LG *et al*. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. Anesth Analg 2001; 93:1393-401.

Rothstein P. Remifentanil for neonates and infants: Piano piano, con calma. Anesth Analg 2001; 93:1370-72.

Sammartino M, Bocci MG, Ferro G *et al*. Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanil in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity. Clinical experience. Paediatr Anaesth 2003; 13:596-602.

Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J *et al*. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. J Pediatr 1999; 134:144-150.

Stevens B, Yamada J, Ohlsson A *et al*. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7.

Yaster M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. Anesthesiology 1987; 66:433-35.

CIRUGÍA FETAL

C. Belmar J. • F. Valetin S.

63

El avance y desarrollo de esta área de la medicina se ha producido en los últimos 30 a 40 años en conjunto con la evolución del diagnóstico prenatal por imágenes, en particular con la mejoría de las imágenes ultrasonográficas. A pesar de que han transcurrido muchos años de los primeros intentos de terapia fetal, a la fecha siguen siendo válidos los principios que fueran enunciados en la década de los ochenta para decidir qué condiciones deberían ser susceptibles de ser tratadas en el período antenatal.

A considerar, deberían ser candidatas a terapia fetal aquellas condiciones cuya evolución natural es conocida desde su período *in utero*, para las cuales disponemos de una alta sensibilidad diagnóstica con los métodos utilizados actualmente y a las cuales podemos ofrecer un tratamiento en la etapa fetal que reduzca significativamente los riesgos conocidos de secuelas o muerte, en caso de esperar al período posnatal; de manera de que sea proporcionado el riesgo asociado con cualquier tratamiento invasivo *in utero*.

Desde el inicio, los intentos de cirugía fetal han debido lidiar con los riesgos inherentes de rotura prematura de membranas, desprendimiento placentario y parto prematuro subsecuente, y los riesgos y secuelas posnatales derivados de esto. Es así que en la actualidad las terapias han intentado ser menos invasivas favoreciendo los procedimientos percutáneos y dejando las terapias a "útero abierto" para situaciones puntuales que expondremos en el desarrollo de este capítulo.

Por último, dado que este capítulo no pretende ser una revisión acabada del tema no abordaremos aquellas terapias que ya han sido abandonadas por demostrarse ineficaces, como fueron los drenajes en pacientes con hidrocefalia o hidroureteronefrosis, como tampoco abarcaremos aquellos tratamientos cuya eficacia los ha incorporado definitivamente al arsenal terapéutico por su éxito indiscutido, como es el manejo de la enfermedad hemolítica perinatal. Nos abocaremos exclusivamente a presentar aquellos tratamientos más recientes y en desarrollo, poniendo énfasis en los puntos controversiales.

PATOLOGÍA RELACIONADA CON EMBARAZOS GEMELARES

En este acápite nos referiremos exclusivamente a la patología propia de embarazos monocoriales y que son resorte de terapia fetal. Dichos embarazos se dan con una frecuencia de 1 en 400 aproximadamente y tiene la particularidad de compartir una placenta la que universalmente presenta conexiones vasculares. De acuerdo a estudios de inyección de placentas, se ha podido demostrar que en estos embarazos existen conexiones vasculares de tres tipos: arterioarteriales (AAA), venovenosas (AVV) y arteriovenosas (AAV). Los dos primeros tipos son superficiales y las últimas son profundas, y se ha descrito que son las responsables de la patología transfusional que se produce en estos embarazos. Se ha observado que en embarazos monocoriales hay cotiledones perfundidos por la circulación de un feto y drenados por la del otro (AAV), en cambio, las AAA son superficiales y ejercerían un rol protector de patología transfusional entre los fetos.

Aun cuando se ha observado que la existencia de anastomosis vasculares es prácticamente universal a este tipo de embarazos, solo entre el 10% y el 20% de ellos presentan patología, lo cual estaría dado por una arquitectura desbalanceada de estas anastomosis, favoreciendo un flujo neto hacia alguno de los gemelos. De acuerdo a la precocidad y la magnitud en que se establezca este flujo, será el tipo de presentación que observemos, es así que en los casos de **síndrome de transfusión fetofetal (STFF)** se ha visto que en general carecen de AAA.

Cuando se produce esta arquitectura vascular desbalanceada, hay un gemelo que tiende a la hipovolemia y, por ende, activa su sistema renina angiotensina y tiende a la oliguria, lo que clínicamente se manifiesta como oligoamnios y vejiga pequeña o ausente, en cambio el otro gemelo tiende a la hipervolemia y, por ello, se encuentra pletórico y la sobrecarga cardíaca aumenta la producción de péptido natriurético atrial, por lo que tiende a la poliuria y polihidroamnios. Además, la sobrecarga vascular lo puede llevar incluso a presentar hidrops fetal e hipertrofia miocárdica que, en casos extremos,

puede generar una obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho con estenosis pulmonar. La evolución natural de la enfermedad desembocará o bien en parto prematuro por la sobre distensión uterina o en la muerte fetal de uno o ambos gemelos por el desbalance hemodinámico. En caso de haber un gemelo sobreviviente este presenta un alto riesgo de secuelas neurológicas por la hipovolemia secundaria a la muerte del co-gemelo.

Dado que la aparición de síntomas en la madre, fundamentalmente debido a polihidroamnios y sus consecuencias, son tardíos e inespecíficos, el diagnóstico de esta condición descansa en el ultrasonido. Tradicionalmente, se consideró diagnóstico la diferencia en peso entre los gemelos y la discordancia en concentración de hemoglobina al nacer. Lo anterior se ha abandonado, ya que no es exclusivo del STFF, es así que hoy se aplican los criterios definidos por Quintero, que ha estandarizado en 5 etapas la enfermedad. Estos criterios sistematizan las alteraciones en el volumen de líquido amniótico entre los gemelos, los cambios en tamaño vesical, las alteraciones del Doppler y la presencia de hidrops fetal; que como veremos es lo que guía la terapia. Al considerar que el riesgo de presentar esta complicación en gemelos monocoriales es conocido, se han establecido protocolos de vigilancia para estos embarazos.

Dichos protocolos comienzan con establecer precozmente la corionicidad, habitualmente no más allá de la ecografía de *screening* entre 11 y 14 semanas, en esta ecografía se ha establecido, además, que la presencia de un *ductus* venoso alterado (onda A ausente o reversa) es un marcador de riesgo de desarrollar STFF. Luego se ha planteado hacer una vigilancia intensiva a partir de las 16 semanas y hasta las 26 a 28 semanas que es el período de mayor riesgo de desarrollar el síndrome, los diferentes autores coinciden que en este período la evaluación con ultrasonido debería ser cada 2 semanas y no más allá de cada 4 semanas. En caso de aparecer alteraciones, el seguimiento será individualizado según los protocolos locales, pero existe consenso en que no todos los pacientes requieren tratamiento por cuanto se ha descrito regresión espontánea del cuadro como veremos.

Hay reportes de casos de regresión o estabilidad en casos de STFF leve, es decir, en estadio I, pero esto no suele ocurrir en casos de estadios más avanzados en que la sobrevida sin tratamiento no sobrepasa el 30% según reportes previos a la era de terapia invasiva; de estos sobrevivientes, además, un número significativo lo hace con secuelas neurológicas relevantes. Lo anterior es lo que ha justificado la búsqueda de terapia para esta patología. Las alternativas actuales son: ablación láser de las anastomosis mediante fetoscopía, amniorreducción, septostomía y oclusión de cordón de uno de los gemelos.

Ablación láser de las anastomosis mediante fetoscopia. Esto fue reportado por primera vez en 1990 por Di Lia y desde entonces se ha ido depurando la técnica. Esta consiste en la inserción de un fetoscopio de 3 mm, con un canal para la introducción de la fibra de láser YAG, a través del saco del gemelo receptor, bajo guía ecográfica y usualmente usando anestesia regional, aun cuando se ha reportado también con anestesia local y sedación. Se debe identificar la inserción de los cordones y la membrana intergemelar, procediéndose luego a identificar el ecuador placentario y visualizar las anastomosis entre las placentas. Inicialmente, se preconizó la ablación no selectiva dividiendo la placenta en el ecuador vascular, posteriormente se planteó la coagulación selectiva de las anastomosis identificadas, lo cual ha mostrado mejores tasas de sobrevida. Contraindicaciones a este procedimiento constituyen la edad gestacional mayor a 26 semanas por cuanto el calibre de los vasos puede hacer difícil o imposible la coagulación láser, también es un criterio la inserción muy cercana de los cordones, en general menor a 1 cm, que puede impedir un procedimiento exitoso. Situaciones a considerar son la existencia de acortamiento cervical severo (< 15 mm) que indique inminencia de parto prematuro y la localización anterior central de la placenta, lo cual se ha intentado solucionar con el desarrollo de fetoscopios curvos o con abordajes laterales, ya sea con ayuda de mini laparotomía o guiado por laparoscopia para evitar lesionar los vasos parametriales.

Amniorreducción. Consiste en la evacuación de líquido amniótico mediante amniocentesis única o seriada del saco del gemelo receptor. Esto no resuelve el problema fisiopatológico subyacente, pero reduce la sobredistensión uterina reduciendo el riesgo de parto prematuro y mejora la perfusión placentaria. Se realiza con anestesia local y bajo guía ecográfica con aguja usualmente 18G y conectado a un sistema de aspiración para reducir la manipulación. No se ha establecido un umbral sobre el cual se deba indicar el procedimiento, en general, está relacionado a los síntomas maternos y el riesgo de parto prematuro. Tampoco se ha establecido la cantidad de líquido a remover, solo se sugiere evitar descompresión muy rápida y no extraer más de 5 litros por procedimiento, intentando llevar la cantidad de líquido a valores cercanos a los normales (bolsillo mayor, < 10 cm) en el gemelo receptor. Como veremos más adelante dado los resultados este procedimiento no es de primera elección y debería reservarse para embarazos > 26 semanas o aquellos casos en que el láser está contraindicado o no disponible. Es más, debería evitarse cuando se vislumbra que más adelante pudiese necesitarse láser (estadios I) por cuanto puede hacer este procedimiento más dificultoso o imposible por sangrado intraamniótico, desprendimiento corioamniótico o septostomía accidental que dificultan la visión fetoscópica.

Septostomía. Consiste en la perforación intencionada de la membrana intergemelos mediante punción percutánea guiada por ecografía. Se propone restituir el equilibrio de líquido entre ambos gemelos, sin embargo, estudios no han mostrado los efectos que teóricamente se buscan. Solamente, ha mostrado utilidad en reducir el número de drenajes en pacientes en quienes se elige manejar con amniorreducción seriada.

Oclusión de cordón de uno de los gemelos. Es una terapia considerada de excepción, por cierto no trata el problema fisiopatológico subyacente, y se ha reportado su uso para gemelos discordantes por anomalías congénitas graves o en aquellos casos avanzados en que hay inminencia de óbito de uno de los gemelos como terapia de salvataje para el otro. Se describe la coagulación bipolar del cordón introduciendo un fórceps de 3 mm guiado por ecografía. Las tasas de sobrevida del gemelo remanente se describen entre el 70% y el 80%, pero este procedimiento presenta los mayores riesgos de RPM, del orden del 20%.

En relación con los resultados, esta área de la terapia fetal es de las pocas en las cuales hay evaluaciones prospectivas y randomizadas. Sobre la base de esta evidencia es posible sostener que la mejor terapia para esta condición es la coagulación láser fetoscópica. El primer estudio randomizado que comparó láser versus amnioreducción fue publicado en 2004 y mostró mayor sobrevida de al menos un gemelo (76% versus 56%) y menos secuelas neurológicas a largo plazo (leucomalacia periventricular y parálisis cerebral). La experiencia de distintos grupos y un metaanálisis publicado en el año 2010 avalan la mejor sobrevida y menor morbilidad lograda con terapia fetoscópica. De esta forma, distintas sociedades hoy recomiendan este tratamiento como primera línea, dejando la amnioreducción para casos seleccionados. Series más recientes cifran los resultados en alrededor del 85% de sobrevida de un gemelo y alrededor de 60% de sobrevida de ambos gemelos con terapia láser, con una morbilidad neurológica de alrededor del 10% de los sobrevivientes, cifra muy inferior a lo logrado con amnioreducción y similar a controles de embarazos gemelares bicoriales, lo que sugiere que esta morbilidad está más relacionada con la prematurez que a la terapia *per se*.

Las complicaciones son las habituales de los procedimientos invasivos, debiendo solo mencionarse que la RPM es algo mayor en los pacientes con fetoscopía respecto de la amnioreducción y alcanza alrededor del 15%. Además, debe ponerse especial atención al seguimiento postláser dado que en torno al 15% de las pacientes pueden presentar un STFF persistente debido a la mantención de pequeñas anastomosis o el cuadro denominado TAPS por sus siglas en inglés (*Twin Anemia Polycythemia Sequence*) que es una variante leve de STFF reversa en que se invierte el fenómeno transfusional a través de pequeñas anastomosis que persisten posláser. Además de una revisión cuidadosa durante el procedimiento, especialmente de los márgenes placentarios, se ha propuesto realizar la denominada técnica de Solomon, que consiste en la separación con láser de la placenta a través del ecuador después de la coagulación selectiva de las anastomosis. Esto ha mostrado reducir la persistencia de las anastomosis y con ello la presencia de las complicaciones descritas. El seguimiento después del láser debe ser semanal en busca de estas complicaciones y de anemia fetal, en dichos casos, se ha planteado repetir la fetoscopía o transfusiones intrauterinas para corregir la anemia.

Especial mención en este punto merece una situación especial denominada secuencia TRAP (*Twin Reversal Arterial Perfusion*). Esta es una complicación rara de los gemelos monocoriales que ocurre aproximadamente en 1 en 10 mil embarazos. En estos casos existe un gemelo "acárdico" con un corazón no funcional y, de esta forma, su circulación es suplida por el paso de sangre desde el gemelo normal (bomba) a través de AAA que perfunden en forma reversa al gemelo acárdico (receptor) a través de las arterias umbilicales con sangre poco oxigenada. Esta inusual perfusión del receptor podría contribuir al desarrollo de una amplia y compleja gama de anomalías estructurales en el gemelo receptor.

El diagnóstico es mediante ultrasonido, que debe diferenciar con embarazos monocoriales con óbito de un gemelo o discordantes por anomalías congénitas, siendo la clave el patrón anómalo de flujo sanguíneo reverso a través del cordón. El riesgo en estos casos radica en que, en la medida que el embarazo avanza, el gemelo bomba puede desarrollar una falla cardíaca por el alto débito que debe sostener para perfundir al gemelo acárdico, a mayor tamaño de este gemelo mayor es el riesgo. Se han esbozado varios indicadores para definir el riesgo de hidrops en el gemelo bomba y así determinar a qué pacientes ofrecerles terapia. Entre los más aceptados están indicadores incipientes de hidrops, como son la presencia de polihidroamnios en el gemelo bomba (bolsillo mayor > 8 cm), alteraciones del Doppler umbilical o del *ductus* venoso o cuando el gemelo receptor aumenta de tamaño, aceptándose como punto de corte el 70% del tamaño del gemelo bomba, siendo lo más utilizado para determinarlo la medición de la circunferencia abdominal.

Cuando el riesgo de hidrops fetal es elevado y nos encontramos a una edad gestacional previable o de alto riesgo de prematurez debe plantearse la necesidad de terapia *in utero*. Las opciones utilizadas incluyen la ablación con láser y coagulación bipolar del cordón umbilical, tal como se ha descrito para el STFF y también la ablación con radiofrecuencia de la pared abdominal en la zona de inserción del cordón. Los resultados reportados se remiten a series de casos y entregan sobrevidas alrededor del 80% con las complicaciones usuales para los procedimientos invasivos.

DRENAJES O DERIVACIONES FETOAMNIÓTICAS

Este tipo de terapia está actualmente circunscrita a: obstrucción del tracto urinaria (LUTO, por sus siglas en inglés) y a derivaciones toracoamnióticas.

Obstrucción del tracto urinaria inferior

Las malformaciones de vías urinarias son de las más frecuentes según estudios poblacionales como Eurofetus y la sensibilidad diagnóstica prenatal es de las más altas. La obstrucción de la vía urinaria fetal es usualmente parcial o unilateral, por lo que no involucra riesgo vital fetal que justifique tratamiento invasivo. Sin embargo, cuando la obstrucción es total y bilateral produce secundariamente hidronefrosis y daño renal, adicionalmente evoluciona a oligoamnios, lo que consecuentemente provoca, con una alta probabilidad, hipoplasia pulmonar fetal.

Fisiopatología. Corresponden a un grupo de trastornos, más que a una malformación única, que tienen en común una alteración del desarrollo del seno urogenital que provoca obstrucción de la vía urinaria a nivel de la uretra, cuanto más precoz y completa es la obstrucción puede generar daño glomerular y displasia renal; a la vez, alrededor de la semana 16 de gestación cuando la producción de líquido amniótico es casi exclusivamente de origen urinario, esto se traduce en oligoamnios lo que impide un apropiado desarrollo de la trama alveolar pulmonar, provocando pulmones hipoplásicos. Corresponden a un grupo de trastornos que incluyen atresia uretral, malformaciones complejas del seno urogenital, pero la forma más común son la presencia de valvas uretrales. Estas últimas se presentan en alrededor de 1 en 1.200 fetos, casi exclusivamente masculinos y corresponden a una membrana a nivel de la uretra prostática que genera diferentes grados de obstrucción.

Diagnóstico prenatal. La práctica difundida del ultrasonido entre las 11 y 14 semanas como parte de programas de tamizaje de aneuploidías ha permitido que esta condición sea detectada con frecuencia y en su estado más precoz. Al haber obstrucción de la vejiga, esta comienza a distenderse a partir de las 8 a 10 semanas en que comienza la producción de orina fetal. De esta forma, la sospecha diagnóstica puede ser establecida a esa altura en que se puede apreciar lo que se ha denominado signo de la cerradura, que corresponde a la distensión de la vejiga y la uretra proximal, aun cuando en dicha etapa el volumen de líquido amniótico está conservado. Adicionalmente, según lo descrito, en dicha ecografía es posible tener la primera impresión del sexo fetal con un buen grado de sensibilidad; esto, como veremos en el manejo, es de fundamental importancia.

A partir de dicho momento es crucial el seguimiento que permita, por una parte, observar la evolución, que va a comenzar a mostrar dilatación de la vía urinaria alta (mayor refringencia de los riñones y disminución progresiva del líquido amniótico) y, por otra, de acuerdo a la evolución y al estudio propuesto más adelante, definir qué casos pueden ser subsidiarios de recibir terapia *in utero*.

Manejo propuesto. Una vez establecida la sospecha diagnóstica, usualmente en la ecografía entre 11 y 14 semanas, es fundamental el seguimiento que permite distinguir aquellos casos que no corresponden a esta condición (ej.: aquellos fetos portadores de una megavejiga no obstructiva y que puede ser una manifestación de aneuploidías fetales u otras condiciones) y, por otra parte, el seguimiento permite detectar aquellos fetos que tiene una obstrucción parcial o que revierte espontáneamente. Durante el período de seguimiento, que contempla una o dos evaluaciones ecográficas hasta alrededor de la semana 16, es posible evaluar al feto en busca de otras malformaciones, que pueden contraindicar la terapia, y además observar el volumen de líquido amniótico y confirmar el sexo fetal.

En aquellos fetos en que el diagnóstico se confirma, se han propuesto diferentes elementos para definir factores pronósticos que guíen la decisión de ofrecer terapia *in utero*. Se han planteado elementos morfológicos como la ecogenicidad y aparición de lesiones quísticas renales, la presencia de oligoamnios, y parámetros bioquímicos como los niveles de cloro, sodio, calcio, microglobulina beta 2, proteínas y osmolalidad de la orina fetal.

Nuestra propuesta ha sido considerar para terapia aquellos casos de fetos masculinos, que luego de las evaluaciones persiste la obstrucción vesical, con oligoamnios, en que se ha descartado otras malformaciones y que tengan un cariograma normal. Para esto último hemos practicado una punción única que permite obtener líquido para cariograma y realizar una vesiconcentesis para estudio de electrólitos y microglobulina beta 2.

Alternativas de terapia fetal. Hay dos modalidades que han sido las más estudiadas.

1. Derivación vésico-amniótica. Esta fue reportada por primera vez en 1982 y cuya racionalidad es derivar la orina fetal a la cavidad amniótica con el fin de restaurar el volumen de líquido, evitar el desarrollo de hipoplasia pulmonar y, por otro, liberar la presión del sistema urinario intentando prevenir el daño renal ulterior. Este procedimiento se efectúa con anestesia local, sedación materna y guiado por ultrasonido, insertando con un trocar un catéter de doble espiral, dejando un extremo en la vejiga fetal y el otro en la cavidad amniótica. Esta técnica representa riesgos menores para la madre y la principal complicación es la obstrucción o migración del *shunt* a la cavidad amniótica y necesidad de repetir el procedimiento.

2. Cistoscopia fetal. Es la otra alternativa reportada que permite visualizar la obstrucción por valvas, las que son removidas con láser, o también se ha descrito hidroablación y colocación de *stents*. Este procedimiento está descrito bajo anestesia general, lo que aumenta en menor grado los riesgos maternos y requiere un trocar de mayor diámetro, lo que significa un mayor trauma uterino con mayores riesgos de parto prematuro, aborto y rotura de membranas. Por contraparte, tiene la ventaja de ser una solución más fisiológica y eventualmente definitiva, generando menor trauma vesical. Como complicación propia de esta técnica está descrito la presencia de fístulas diagnosticadas en el período posnatal.

Resultados. A la fecha la mayoría de las publicaciones corresponden a series de casos que incluyen pacientes con variados diagnósticos y diferentes criterios de selección. Sin embargo, coinciden en que los procedimientos no están exentos de morbilidad y mortalidad fetal y, además, entre los sobrevivientes, aquellos con falla renal terminal requiriendo diálisis o trasplante son alrededor del 50%.

A pesar de lo anterior, hay dos reportes que vale la pena ser considerados. El primero es el estudio PLUTO que se inició

en 2009 y pretendía randomizar 150 casos a tratamiento versus manejo expectante. Este trabajo si bien no cumplió la meta de reclutamiento, en los 31 fetos tratados se encontró mayor sobrevida (RR 3,3 IC 1,02-9,62), pero no pudo concluir beneficios en la función renal a largo plazo. El otro es un metaanálisis publicado en 2010 por Morris que incluyó 20 estudios y 261 fetos tratados; este trabajo, a pesar de incluir series con distinta metodología, concluye que el realizar terapia fetal mejora la sobrevida en comparación con el manejo expectante. Sin embargo, al excluir las muertes fetales el beneficio en sobrevida es exclusivamente para los pacientes considerados de mal pronóstico con base en los resultados de los electrólitos en orina (sodio y calcio), pero a la vez en este grupo no reporta sobrevivientes con función renal normal.

Conclusiones. La terapia fetal para la obstrucción urinaria baja debe considerarse aún bajo investigación, ya que no es posible todavía esclarecer si el daño a la función renal es consecuencia o parte del cuadro. En ese entendido la terapia debe ser efectuada solo en casos muy seleccionados, con pacientes debidamente informadas, en centros de alta complejidad que dispongan toda la gama de profesionales involucrados en el manejo de estos pacientes. En opinión de los autores, lo reservamos para fetos con valvas uretrales diagnosticados en segundo trimestre, en quienes se excluyen otras anomalías morfológicas y cromosómicas y que evolucionan a oligoamnios absoluto tempranamente. La decisión de si proceder a la colocación de una derivación o intentar una cistoscopia depende de la experiencia de los operadores, por cuanto con los pequeños números existentes no se ha demostrado la superioridad de una técnica sobre otra.

Derivaciones toracoamnióticas

Estas intervenciones han sido practicadas en fetos en que existe una condición que provoca un efecto de masa a nivel del tórax que pone al feto en riesgo de compresión de los pulmones y eventual hipoplasia pulmonar y/o desplazamiento del mediastino con alteración del retorno venoso y desarrollo posterior de hidrops fetal. En esta situación, se puede observar también polihidroamnios por compresión del mediastino y dificultad en la deglución fetal. Las dos patologías que han sido reportadas cumpliendo esta situación y, en que se han realizado derivaciones, corresponden a derrame pleural significativo y malformación pulmonar adenomatoidea quística.

Derrames pleurales. Los derrames pleurales primarios son susceptibles de ser tratados antenatalmente. Se excluyen aquellos en que el derrame es parte de malformaciones fetales o aneuploidía, aquellos secundarios a una infección fetal congénita (*Parvovirus, herpes*, etc.) o se encuentran en el contexto de hidrops fetal. Desde el punto de vista fisiopatológico, los derrames primarios son producto de alteración del drenaje linfático, pero a diferencia de los adultos en los fetos el contenido del líquido no es alto en triglicéridos y los linfocitos son normalmente altos, por lo que no tiene sentido el estudio citoquímico del líquido para estudio etiológico. El riesgo fetal estaría dado por el aumento de presión intratorácica que puede llevar a hipoplasia pulmonar si la condición persiste desde precoz en la gestación. Adicionalmente, este aumento de presión puede provocar alteraciones en el retorno venoso fetal e hidrops secundario, como también dificultades en la deglución fetal y polihidroamnios secundarios.

El diagnóstico antenatal por ultrasonografía es evidente. Se observa el tórax ocupado por contenido anecogénico que desplaza y comprime los pulmones. La ecografía en estos casos es fundamental para descartar otras condiciones que pueden provocar un derrame pleural fetal. En especial, buscar cardiopatías congénitas y marcadores ecográficos que sugieran alteraciones cromosómicas. Adicionalmente, el ultrasonido permite evaluar la hemodinamia fetal tanto para la decisión de terapia como su seguimiento. El estudio debe incluir también el estudio de cariotipo fetal, grupo de sangre y anticuerpos maternos, y estudio serológico que incluya rubéola, toxoplasmosis, Parvovirus, herpes y citomegalovirus.

Al estar frente a un derrame pleural primario debe considerarse la evolución natural de esta enfermedad. No hay estudios randomizados que comparen la evolución con o sin tratamiento. Sin embargo, hay reportes que muestran que pacientes con derrame pleural sin hidrops tienen entre el 50% y el 70% de sobrevida y entre el 30% y el 50% cuando se acompañan de hidrops, en ambos casos, sin tratamiento. Dichas series lamentablemente no detallan apropiadamente la edad gestacional al parto, y si la sobrevida se produjo a expensas de interrupciones de embarazo alejadas del término y tratamiento posparto, con las consecuencias de la prematurez adicionales.

Existe controversia sobre a cuáles pacientes debería ofrecérseles terapia *in utero*; la observación es una opción dado que está descrito que algunos fetos presentan regresión espontánea del derrame pleural. En aquellos pacientes que ameritan tratamiento las opciones son **punción evacuadora, instalación de una derivación** o ***shunt* toracoamniótico** o **realización de pleurodesis**. Todos estos procedimientos son percutáneos y ecoguiados, y no existen estudios randomizados que comparen sus resultados. A pesar de esto, las diferentes series reportan con estas tres técnicas resultados positivos entre el 70% al 85% para pacientes no hidrópicos y entre el 40% y el 60% para los fetos hidrópicos al momento de tratarse. Además de los riesgos relacionados a todo procedimiento invasivo, cada una de estas técnicas ha sido relacionada con problemas específicos. A saber, para el drenaje por punción, si bien presenta la ventaja de ser menos invasivo, tiene el riesgo de reproducir el derrame al cabo de algunas semanas o días. Para la instalación de una derivación, las diferentes series reportan alrededor del 20% de casos de obstrucción o movilización del *shunt* y finalmente para la pleurodesis presenta el riesgo de generar bandas y daño posterior, o que pueda dificultar la instalación de un *shunt* en caso de reproducirse el derrame pleural.

En opinión de los autores, la decisión de ofrecer terapia fetal debe estar guiada por los siguientes elementos: en primer

lugar, se deben descartar aquellos casos de derrames secundarios, que pueden requerir terapia específica. Lo segundo es considerar la edad gestacional al diagnóstico y la presencia de hidrops, ya que teniendo en cuenta esto se deberían tratar aquellos pacientes con derrame persistente o que evoluciona al deterioro y que tienen edades gestacionales lejanas al término (< 32 semanas). Respecto de las opciones de terapia, preferimos la instalación de *shunt* en aquellos casos < 32 semanas para evitar procedimientos repetidos, en cambio, en pacientes cercanos al término o > 34 semanas preferimos la punción evacuadora como forma de mejorar la condición fetal con vistas a la interrupción del embarazo.

Malformaciones pulmonares. Para iniciar el análisis de la relación de este tema con la terapia fetal, es necesario considerar dos aspectos. Primero, los dos principales tumores pulmonares diagnosticados anteparto, los **secuestros pulmonares** (SP) y la **malformación adenomatoidea quística** (MAQ), si bien fisiopatológicamente y desde el punto de vista de su irrigación son diferentes, el diagnóstico diferencial antenatal no siempre es realizable, incluso, las piezas histológicas muchas veces muestran lesiones híbridas y para la decisión terapéutica esta diferenciación no es tan relevante. El otro elemento es que aunque histopatológicamente se distinguen varios tipos diferentes de MAQ, para efectos de la terapia lo relevante es clasificarlas en macro y microquísticas (ver también Capítulo 36: *Malformaciones broncopulmonares y alteraciones de la vía aérea superior*).

Fisiopatológicamente, las MAQ (ahora conocidas como CPAM por *Congenital Pulmonary Airway Malformation*) se producen por alteraciones en la ramificación del árbol bronquial, con sobrecrecimiento de los bronquíolos respiratorios terminales. Los diferentes tipos están dados por las distintas etapas del desarrollo bronquial en que se producen y por el nivel al cual se generan. Esto sería posible por un desbalance entre factores de crecimiento involucrados en el desarrollo y los mecanismos de apoptosis. Los SP, por su parte, son una masa de pulmón no funcionante que se origina de una profusión anormal del intestino primitivo y su irrigación proviene de la circulación sistémica. Existen dos tipos, intralobares y extralobares, dependiendo si están o no incorporados al parénquima pulmonar. Ambos tipos de lesiones, en general, aparecen durante el segundo trimestre y mantienen su crecimiento hasta alrededor de la semana 28, en que se ha descrito que con frecuencia cercana al 50% comienzan a involucionar. Algunas de estas lesiones pueden seguir creciendo produciendo compresión del pulmón y estructuras mediastínicas fetales. Como consecuencia de esto se puede producir polihidroamnios, hipoplasia pulmonar, y obstrucción del retorno venoso que puede desencadenar en falla cardíaca y llevar al desarrollo de hidrops fetal no inmune.

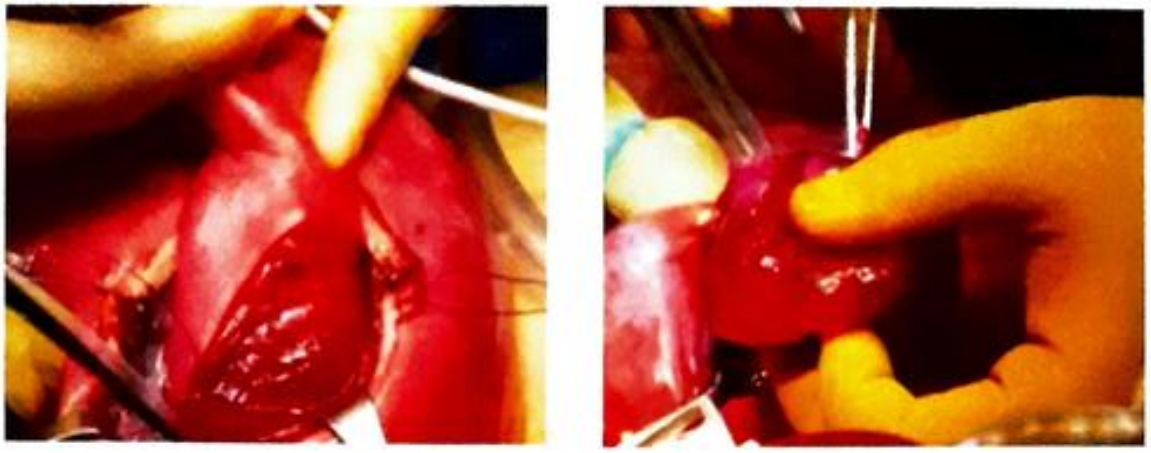
El diagnóstico antenatal descansa en la ultrasonografía, en la que se pueden observar lesiones refringentes que contienen en su interior imágenes quísticas, se trata de macroquísticas cuando estas miden más de 5 mm, pero pueden alcanzar varios centímetros. Las lesiones microquísticas, en cambio, tienen un aspecto más bien sólido y se aprecian refringentes en relación con el parénquima pulmonar. Las lesiones suelen comprometer un lóbulo pulmonar, siendo más frecuente los lóbulos inferiores. En la medida que avanza el embarazo, las lesiones son más difíciles de diferenciar del parénquima pulmonar sano, ya que este aumenta su refringencia. El ultrasonido es útil, además, para descartar otras malformaciones coexistentes, lo que no afecta más allá del 10% al 20% de los fetos, siendo lo más frecuente las alteraciones del sistema digestivo. El otro objetivo a seguir con ultrasonido es intentar diferenciar las MAQ de los SP, en que la característica principal es el origen de la irrigación, siendo esta de origen sistémico en los secuestros y dependiente del circuito pulmonar en las MAQ.

En esta área, el uso de la resonancia magnética (RM) ha sido un aporte significativo. Por una parte, ha permitido detectar lesiones múltiples (inusual) o ayudar en el diagnóstico diferencial con entidades infrecuentes como teratomas mediastínicos, enfisema lobar congénito, quistes broncogénicos, neuroentéricos, hernia diafragmática derecha y otros. Por otra parte, la RM permite evaluar con mejor precisión el volumen de las lesiones que es un muy buen predictor de riesgo de hidrops fetal, lo que a la vez es el principal elemento pronóstico y define la necesidad de terapia fetal. Para esto, se ha creado un índice que relaciona el volumen de la lesión a la edad gestacional, usando el volumen de la lesión determinado con la fórmula de un ovoide (alto x largo x ancho x 0,52) y dividido por la circunferencia craneana. Diferentes estudios han propuesto valores de corte (sobre 1,6 y sobre 2) como buenos predictores del riesgo de hidrops y, por ende, necesidad de mayor seguimiento y eventual terapia fetal. De lo anterior se desprende que no todos los casos son candidatos a terapia. Esta deberá reservarse para aquellos casos de hidrops fetal lejano al término, en los cuales el mecanismo subyacente es desplazamiento del mediastino con alteración del retorno venoso. También son candidatos aquellos casos en que el volumen de la lesión hace prever la descompensación fetal y, en particular, cuando la lesión continúa creciendo más allá de los plazos en que se espera. Todo lo anterior, basado en que la sobrevida de fetos hidrópicos persistentes sin mediar terapia es infrecuente. Debe sopesarse también como opción la resolución del embarazo y resección posnatal de la lesión en aquellas pacientes sobre 32 a 34 semanas.

Las opciones terapéuticas son variadas y dependerán de la experiencia de los equipos y de la presencia de lesiones quísticas. La primera línea de terapia son los **corticoides**, su utilidad se describió casualmente al usarlos como inductores de madurez pulmonar en pacientes hidrópicos previo a la interrupción y la observación posterior de regresión del cuadro. Hay controversia si la mejoría observada es secundaria a la terapia o producto de la evolución natural de la enfermedad que tiende a mejorar con el crecimiento de la caja torácica fetal. Independiente de lo anterior su uso es frecuente, en especial en lesiones microquísticas que son menos abordables con terapia poco invasivas.

El drenaje ya sea mediante punción evacuadora o instalación de *shunt* toracoamniótico es una opción para

Figura 63-1. Cirugía fetal abierta para resección de una malformación congénita adenomatoidea pulmonar.



Autorización: Fotos del Centro de Cirugía Fetal del Hospital de niños de Cincinnati, EE.UU.

pacientes con lesiones quísticas dominantes. Cuando hay indicación hemos preferido la instalación de *shunt* para evitar procedimientos repetidos. Según lo reportado, la tasa de éxito es alrededor del 70% y las complicaciones son las descritas para procedimientos invasivos en general y para el uso de *shunt* en otras situaciones (obstrucción, desplazamiento, entre otros). Para lesiones microquísticas en que las punciones no son opción, se han reportado casos aislados de inyección de sustancias esclerosantes y ablación percutánea con láser, han sido pocos casos y con resultados variables, por lo que no es posible concluir al respecto o recomendarlo como terapia.

En los casos de lesiones microquísticas grandes con desarrollo de hidrops antes de las 32 semanas, y que no mejoran con la administración materna de esteroides, se debería considerar **toracotomía fetal para resección de la lesión con cirugía abierta** (Figura 63-1). Las series reportadas muestran resultados de sobrevida que alcanzan aproximadamente el 50%. En casos de fetos con lesiones que producen hidrops e hipoplasia pulmonar, y que las gestaciones son mayores de 32 semanas, se podría considerar la realización de la resección de la lesión por medio de una toracotomía mientras el feto está conectado a la circulación placentaria, lo que se denomina EXIT. De esta manera, en el feto que tiene su mediastino desplazado y comprimido, se evitarán los problemas ventilatorios y circulatorios que se presentarían si se intentara realizar la cirugía una vez nacido. Debe sopesarse también como opción la resolución del embarazo y resección posnatal de la lesión.

PROCEDIMIENTO *EX UTERO INTRAPARTUM TREATMENT*

El procedimiento *ex utero intrapartum treatment* (EXIT) fue descrito en la década de los noventa para el manejo de la vía aérea bajo la circulación útero-placentaria en fetos con diagnóstico prenatal de obstrucción de la vía aérea ya sea debido a anomalías congénitas o para revertir la oclusión traqueal al momento de nacer en fetos con hernia diafragmática severa que fueron tratados con clips *in utero*. Desde entonces, la técnica se ha ido refinando hasta establecer protocolos de trabajo que incluyen la infraestructura y equipo multidisciplinario con que debe contarse para implementarlo. Actualmente, este procedimiento ha expandido su indicación a fetos con obstrucción de la vía aérea superior en que se anticipa una dificultad para obtener una vía aérea fácilmente (Figura 63-2). A fetos con masas mediastínicas o torácicas grandes que requieren de su resección para asegurar la ventilación; o situaciones en las cuales en es recomendable una conexión inmediata a oxigenación extracorpórea (ECMO) como algunas hernias diafragmáticas o cardiopatías severas. La Tabla 63-1 resume las principales indicaciones.

Para efectos didácticos dividiremos la ejecución del EXIT en tres etapas: antenatal, intraoperatorio y postoperatorio.

Antenatal. Dado que la ejecución de este procedimiento supone mayores riesgos maternos y fetales, resulta fundamental una adecuada selección de los pacientes candidatos a esta terapia. Es muy importante un diagnóstico acucioso y oportuno que permita la referencia a un centro terciario. En esto tiene un rol muy importante la RM, para evaluar el compromiso de vía aérea y alteraciones del mediastino, en los cuales el ultrasonido puede ser impreciso. Especial énfasis debe ponerse en definir la localización de la placenta para planificar el mejor abordaje que debe ser alejado de los bordes y así prevenir los desprendimientos agudos de placenta. En los casos que amerite, es importante obtener un cariograma fetal. Debe realizarse una evaluación anestésica que anticipe las dificultades en este ámbito y que garantice la disponibilidad de hemoderivados. Es deseable una planificación previa que involucre a todo el equipo que estará en el procedimiento y quienes puedan prestar apoyo (neonatólogos, cirujanos infantiles, anestesistas, obstetras, radiólogos, ultrasonografistas, broncoscopistas, cardiólogos infantiles, terapistas ventilatorios, psicólogos, enfermeras y matronas neonatales y de pabellón, arsenaleras, entre otros). Por último, es fundamental proveer

Figuras 63-2. Procedimiento de EXIT en un feto con tumor cervical. Imágenes de su resonancia fetal donde se evidencia el tumor (a) y del procedimiento de laringoscopía con el feto exteriorizado aun conectado a la circulación placentaria (b)

Autorización Fotos de la Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

Tabla 63-1. Indicaciones actuales para el procedimiento de EXIT

Obstrucción intrínseca de vía aérea superior: • Síndrome de obstrucción congénita de la vía aérea alta: atresia laríngea, atresia traqueal, membrana subglótica • Oclusión por balón en hernia diafragmática en que se desencadenó parto
Masas cervicales fetales que ocluyen la vía aérea extrínsecamente: • Teratomas cervicales • Hemangiomas • Quistes sublinguales gigantes • Neuroblastomas
Masas torácicas que comprimen mediastino y pulmón: • Masas pulmonares: - Malformaciones adenomatoideas quísticas pulmonares - Secuestros broncopulmonares • Masas mediastínicas: - Teratomas - Linfangiomas
EXIT a ECMO: • Hernia diafragmáticas severas, cardiopatías complejas • Teratomas sacrococcígeos con insuficiencia cardíaca fetal

a los padres la información que explicite los objetivos de la intervención y que se les anticipen los riesgos eventuales.

Intraoperatorio. El objetivo de este procedimiento es poder lograr la extracción parcial del polo superior del feto y mantener el útero relajado, preservando el flujo útero-placentario tanto tiempo como sea necesario para que neonatólogos y cirujanos puedan asegurar la vía aérea o, incluso, para que puedan realizar intervenciones como traqueostomía o las canulaciones necesarias para poner el feto en ECMO. Esto se logra mediante administración de anestesia general profunda con base en halogenados que favorecen la relajación uterina y se procede además a adecuada monitorización materna.

La incisión en la piel suele ser inferior transversa a excepción de que la localización placentaria anticipe la necesidad de una histerotomía corporal o fúndica. La evaluación ecográfica en pabellón puede ser necesaria para mapear los bordes placentarios y confirmar la presentación fetal. Debe considerarse la eventual necesidad de realizar maniobras para versión de la presentación fetal. Se debe preparar la instalación de una amnioinfusión con suero tibio para mantener el volumen uterino una vez realizada la histerotomía. Esta última debe realizarse idealmente a nivel del segmento y alejada de los bordes placentarios. Se ha propiciado el uso de suturas metálicas (*stapler*) para minimizar el sangrado de sus bordes, sin embargo, en experiencia de los autores dicho objetivo es perfectamente lograble con el uso de suturas hemostáticas. Se puede requerir adicionalmente el uso de relajantes uterinos del tipo nitroglicerina una vez abierto el útero.

En este punto se procede a la exteriorización cuidadosa del feto, exponiendo al menos un brazo, la cabeza y parte del tronco fetal. Se procede a permeabilizar una vía venosa en el brazo fetal para la administración de drogas y transfusiones de ser necesario. Se instala oxímetro de pulso y de requerirse debe disponerse de ecocardiografía para monitorización hemodinámica fetal. La anestesia materna es efectiva en el feto a través de la circulación umbilical, pero de ser necesarios procedimientos invasivos o prolongados pueden administrarse bloqueadores neuromusculares, analgésicos opiáceos y otras drogas por vía intramuscular. A partir de este momento se da paso al equipo quirúrgico y neonatal para proceder de acuerdo al plan establecido teniendo como prioridad asegurar la vía aérea; para lograr este objetivo puede ser necesario laringoscopía, broncospcopía, realizar traqueotomía o disección cervical o proceder a canulación para ECMO. Se debe exponer lo menos posible al feto al ambiente, solo exteriorizando la zona donde se realizará el procedimiento, de esta forma, ayuda a mantener el volumen uterino y la temperatura del feto. Una vez logrados los objetivos y en coordinación con anestesiólogos se procede a terminar la exteriorización del feto y clampeo del cordón dando paso a la última etapa.

Postoperatorio. Esta parte del procedimiento consta de dos aspectos. El primero dice relación con avanzar de acuerdo al plan con la atención del RN. Para dichos efectos debe contarse con un pabellón adyacente que permita o bien continuar con el acto quirúrgico que resuelva definitivamente la obstrucción de la vía respiratoria o en su defecto obtener todos los accesos para vigilar y monitorizar al RN para su manejo hasta la resolución definitiva. Esta instalación adyacente al pabellón materno es fundamental ante la eventualidad de un EXIT frustro que permita proceder con prontitud al manejo del recién nacido.

El otro aspecto se refiere al manejo materno que está enfocado a prevenir o tratar eventuales complicaciones hemorrágicas que están aumentadas en estos casos. Una vez producido el alumbramiento, los gases halogenados deben ser disminuidos cuanto sea posible y debe apoyarse la retracción uterina con el uso de drogas. El equipo obstétrico debe estar preparado para efectuar ligadura de arterias uterinas, sutura de B. Lynch o, incluso, realizar una histerectomía obstétrica según sea la necesidad, todo lo cual debe por cierto ser anticipado a la madre. Por último, considerar que los riesgos infecciosos y tromboembólicos están aumentados en estas cirugías, por lo que las adecuadas profilaxis deben ser realizadas.

En resumen, este procedimiento no requiere de grandes recursos, disponibles solo en centros complejos, sino más bien de un trabajo coordinado y planificado que permita transformar una emergencia de riesgo vital para el RN en una situación controlada. Según la información reportada en diferentes series, el tiempo logrado en circulación útero- placentaria es de alrededor de 30 a 60 minutos que permiten un mejor manejo del recién nacido a expensas de riesgos razonables para la madre.

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

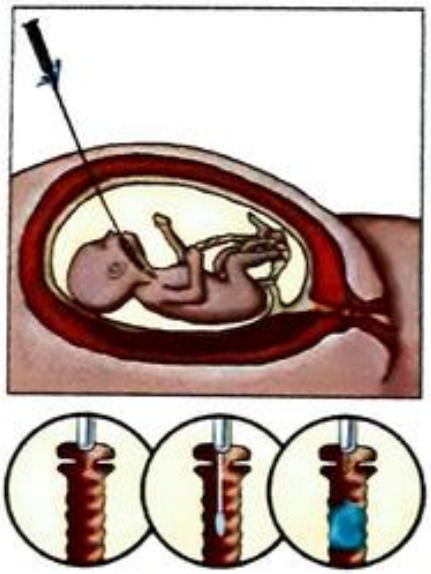
El razonamiento para realizar cirugía fetal en los pacientes con hernia diafragmática congénita (HDC), es que a pesar de los importantes avances en el manejo posnatal como, por ejemplo, la terapia ventilatoria gentil, el óxido nítrico y el ECMO, aún existe un grupo de pacientes que va a fallecer a pesar del manejo óptimo. La HDC es un defecto en el diafragma (ver Capítulo 58: *Hidrops fetal*) y su severidad va a estar dada por el tiempo y la extensión de las vísceras que se herniaron en el tórax, las que afectan negativamente el desarrollo del pulmón y su vasculatura, produciendo hipoplasia e hipertensión pulmonar posnatal.

El diagnóstico prenatal de HDC se realiza por medio de la ecografía, con la cual se pueden obtener mediciones que permiten predecir el pronóstico posnatal. El índice ecográfico LHR (*Lung to Head Ratio*/relación pulmón cabeza), medido entre las 22 y 28 semanas de gestación es útil para estimar la gravedad de la hipoplasia pulmonar. Valores bajos de LHR indican mayor hipoplasia y peor sobrevida. Cuando el valor de LHR es menor de 1, la sobrevida es muy baja cercana al 10% y el 20%, por el contrario, si es mayor de 1,4 la sobrevida es cercana al 100%. La observación de una parte del hígado en el tórax es también un predictor de mal pronóstico. El porcentaje predictivo de volumen pulmonar (PPLV) que se mide con RM y ha mostrado correlacionarse bien con la necesidad de ECMO y sobrevida. Si el PPVL es menor de 15 mL la necesidad de ECMO es cercana al 100% y la sobrevida no mayor al 40%, y bajo 10 mL la sobrevida es casi cero. La RMN permite medir también el tamaño de la vasculatura pulmonar e identificar casos de alto riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar severa posnatal.

Intervención fetal

Los fetos de alto riesgo, con diagnóstico de HDC antes de las 25 y 26 semanas de gestación, herniación hepática y LHR < 1,0 o LHR O/E < 25%, tienen extremadamente mal pronóstico; por eso en ellos se propone la intervención in utero para mejorarlo. Actualmente, se utiliza la estrategia de oclusión traqueal *in utero* mediante un balón traqueal despegable, el cual es colocado en la tráquea fetal mediante una broncoscopía fetal percutánea (Figura 63-3). Esta técnica de oclusión traqueal *in utero* ha demostrado acelerar el crecimiento pulmonar y disminuir la muscularización de arteriolas en modelos animales con HDC, como también en estudios clínicos. Sin embargo, este protocolo de oclusión traqueal no ha demostrado ser superior al manejo médico posnatal en un primer estudio controlado y randomizado, realizado en la Universidad de California, San Francisco. Alentados por técnicas de oclusión traqueal menos invasivas el grupo europeo ha mantenido la terapia fetal mostrando resultados promisorios con sobrevidas > 50%, pero el parto prematuro y ruptura prematura de membranas siguen siendo problemas sin solución en este abordaje terapéutico, presentándose entre el 15% y el 30% antes de las 32 semanas, con toda la morbilidad y mortalidad agregada que esto involucra.

Figura 63-3. Esquema del procedimiento de oclusión traqueal *in utero* mediante un balón traqueal despegable, el cual es colocado en la tráquea fetal mediante una broncoscopia fetal percutánea.



La intervención se realiza en forma percutánea, la que se puede hacer con anestesia regional peridural o incluso anestesia local. Se introduce un fetoscopio en la cavidad uterina, el cual lleva un canal de trabajo por donde se coloca una sonda con un balón en la punta. Una vez introducido el fetoscopio en la tráquea a través de la boca, se posiciona el balón por sobre la carina fetal y se infla con suero, logrando ocluir el lumen traqueal y luego se desconecta de la sonda, quedando *in situ* el balón (Figura 63-3). Alrededor de las 34 semanas de gestación, se indica la remoción del balón, procedimiento que puede ser realizado mediante una nueva fetoscopía o por medio de una punción percutánea guiada por ecografía. Este procedimiento se realiza principalmente en centros europeos, ya que la FDA no ha permitido la utilización masiva del balón en los EE.UU. (solo algunos centros en forma experimental). En la actualidad, se están realizando nuevos estudios controlados randomizados evaluando la oclusión traqueal en fetos con HDC e hipoplasia pulmonar severa y moderada. Esperamos que con los resultados de dichos estudios podamos reconocer el grupo de pacientes que por la gravedad de su HDC valga la pena correr el riesgo de la prematurez asociada con esta terapia.

MIELOMENINGOCELE

El mielomeningocele (MMC) o espina bífida es un defecto congénito del sistema nervioso central en el cual existe una profusión de las meninges y elementos neurales a través de una abertura en los arcos vertebrales (ver Capítulo 67: *Patología neuroquirúrgica*). Está asociado con un grado variable de parálisis de las extremidades inferior, retraso en el desarrollo y alteración en la función intestinal y vesical. Además, los pacientes con MMC desarrollan la malformación de Arnold-Chiari tipo 2, que consiste en desplazamiento caudal de los elementos de la fosa posterior a través del *foramen magnum*, resultando en desplazamiento inferior del vermis cerebelar y compresión del tronco cerebral. Esto lleva a una circulación anormal del líquido cerebroespinal, resultado en la aparición de hidrocefalia que requiere la colocación de drenajes ventriculares en el 80% al 90% de ellos. Existe la hipótesis propuesta de los "dos golpes" para explicar la patofisiología del compromiso neurológico en el MMC. El primero estaría dado por la falla en el cierre del tubo neural con la consecuente malformación de los elementos neurales. El segundo, que sería el que produce el mayor daño, es la exposición prolongada de los elementos neurales a la irritación química del líquido amniótico y el trauma directo por roce contra la pared del útero. Investigaciones en modelos animales de MMC han demostrado que la corrección temprana del defecto corrige la malformación de Arnold-Chiari tipo 2, previniendo el desarrollo de hidrocefalia y disminución de las alteraciones motoras y vesicales.

La primera corrección fetal en humanos de un MMC con éxito se realizó en 1998 en el hospital de niños de Filadelfia. En el 2011, Adzick y cols. publicaron los resultados de un estudio multicéntrico, randomizado y controlado, comparando los resultados de la corrección prenatal del MMC entre las semanas 19 y 25 de gestación (Figura 63-4) y el manejo expectante. El estudio demostró una reducción significativa en la instalación de drenajes ventriculoperitoneales: del 82% en el grupo control al 40% en el grupo de cirugía prenatal. También demostró una mejoría importante en la función neuromotora, resultando en el 42% de independencia para caminar de los pacientes tratados con cirugía fetal, comparado con el 21%

Figura 63-4. Cirugía fetal abierta para la corrección del mielomeningocele.

Autorización: Foto del Centro de Cirugía Fetal. Hospital Vall d Hebron. Barcelona, España

del grupo control. A pesar de todos estos avances en el manejo prenatal del MMC, se continúa realizando investigación para poder desarrollar técnicas menos invasivas, tanto para la madre como para el feto, tratando de crear tejidos impermeables para cerrar el MMC y técnicas fetoscópicas para la reparación del defecto.

BIBLIOGRAFÍA

Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. Semin Fetal Neonat Med 2010; 15:1-8.

Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in utero intervention. Semin Fetal Neonatal Med 2011; 15:9-14.

Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM *et al.* Fetal lung lesions: management and outcome. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:884-89.

Adzick NS, Thom EA, Spong CY *et al.* A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of Myelomeningocele. N Engl J Med 2011; 364:993-1004.

Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and posnatal management. Pediatr Surg Int 2008; 24:643-57.

Bowman RM, McLone DG, Grant JA *et al.* Spina bifida outcome: a 25 year prospective. Pediatr Neurosurg 2001; 34:114-20.

Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H *et al.* Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. J Pediatr Surg 2002; 37:331-38.

Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S *et al.* Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. J Pediatr Surg 2004; 39:549-56.

Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M *et al.* Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 146:174-79.

Glick PL, Harrison MR, Golbus MS *et al.* Management of the fetus with congenital hydronephrosis II: prognostic criteria and selection for treatment. J Pediatr Surg 1985; 20:376-87.

Harrison MR, Golbus MS, Filly RA *et al.* Fetal surgery for congenital hydronephrosis. N Engl J Med 1982; 306:591-93.

Harrison MR, Filly RA, Golbus MS *et al.* Fetal treatment 1982. Landmark consensus statement by fetal surgeons at the Kroc Foundation Symposium providing the first patient selection guidelines for fetal hydrocephalus and other congenital anomalies. N Engl J Med 1982; 307(26):1651-52.

Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM *et al.* The ex-utero intrapartum therapy procedure for high-risk fetal lung lesions. J Pediatr Surg 2005; 40:1038-44.

Langer JC, Tabb T, Thompson P *et al.* Management of prenatally diagnosed tracheal obstruction: access to the airway in utero prior todelivery. Fetal Diagn Ther 1992; 7:12-16.

Liechty K. Ex-utero intrapartum therapy. Semin Fetal Neonat Med 2010; 15:34-39.

MacGillivray TE, Harrison MR, Goldstein RB *et al.* Disappearing fetal lung lesions. J Pediatr Surg 1993; 28:1321-24.

Marwan A, Crombleholme TM. The EXIT procedure: principles, pitfalls, and progress. Semin Pediatr Surg 2006; 15:107-15.

Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM *et al.* In utero surgery rescues neurologic function at birth in sheep with spina bifida. Nat Med 1995; 1:342-47.

Morris LM, Lim FY, Livingston JC *et al.* Highrisk fetal congenital pulmonary airway malformations have a variable response to steroids. J Pediatr Surg 2009; 44:60.

Morris RK, Kilby MD. An Overview of the literature on congenital lower urinary tract obstruction and introduction to the PLUTO trial: Percutaneous shunting in lower urinary obstruction. Aus NZ J Obstet Gynecol 2009; 49:6-10.

Morris RK, Malin GL, Kahn KS, Kilby MD. Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the treatment of congenital lower urinary tract obstruction. BJOG 2010; 117:382-90.

Mychalishka GB, Bealor JF, Graf JL *et al.* Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure. J Pediatr Surg 1997; 32:22-30.

Nijagal A, Flake AW, MacKenzie TC. In utero hematopoietic cell transplantation for treatment of congenital anomalies. Clinics in Perinatology 2012; 39:301-10.

Peranteau WH, Adzick NS, Boelig MM *et al.* Thoracoamniotic shunts for the management of fetal lung lesions and pleural effusions: a single institution review and predictors of survival in 75 cases. J Pediatr Surg 2015; 50:301.

Quintero RA, Morales WJ, Allen MH *et al.* Staging of twin-twin transfusion syndrome. J Perinatol 1999; 19: 550-55.

Ruano R, Ramalho AS, Cardoso AKS, Moise K. Prenatal diagnosis and natural history of fetuses presenting with pleural effusion. Prenat Diagn 2011; 31: 496-99.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M *et al.* Endoscopic láser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004; 351:136-44.

Shue EH, Harrison M, Hirose S. Maternal-fetal surgery: history and general considerations. Clin Perinatol 2012; 39(2):269-78.

Tsao K, Hawgood S, Vu L *et al.* Resolution of hydrops fetalis in congenital cysticadenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. J Pediatr Surg 2003; 38:508-10.

Thompson D. Posnatal management and outcome for neural tube defects including spinda bifida and encephaloceles. Prenat Diagn 2009; 29:412-19.

Tuli S, Drake J, Lamberti-Pasculli M. Long-term outcome of hydrocephalus management in myelomeningoceles. Childs Nerv Syst 2003; 19:286-91.

Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP *et al.* Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformation. Fetal Diagn Ther 2004; 19:413-20.

Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D. Prenatal interventions for fetal lung lesions. Prenat Diagn 2011; 31:628-36.

Zamora IJ, Sheikh F, Cassady CI *et al.* Fetal MRI lung volumes are predictive of perinatal outcomes in fetuses with congenital lung masses. J Pediatr Surg 2014; 49:853.

PATOLOGÍAS QUIRÚRGICAS NEONATALES

64

A. Zavala B. • F. Vuletin S. • A. Navarrete H. •
J. C. Patillo S. • J. M. Campos V.

La cirugía neonatal ha experimentado un desarrollo notable y sostenido desde la segunda mitad del siglo XX. En años previos, la mortalidad de los recién nacidos (RN) con problemas quirúrgicos era altísima, sin embargo, los avances en el conocimiento y desarrollo tecnológico, unido a una dedicación profesional especializada han permitido disminuir muchísimo la mortalidad y mejorar el pronóstico de enfermedades, especialmente después de los años noventa.

Durante la década de los cincuenta se desarrolla el concepto del RN quirúrgico como un paciente con patología y requerimientos propios, ya que aparecen las primeras unidades de RN quirúrgico (Alder Hey, Liverpool) y se desarrollan dos especialidades médicas vitales en el futuro de estos pacientes, el neonatólogo y el cirujano pediatra. En la década de los setenta, Dudrick desarrolla la alimentación parenteral, y en 1971 Gregory, Kitterman y Phibbs introducen la presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP), y poco después Bird con la colaboración de Kirby, desarrollan el primer ventilador neonatal a presión positiva, el *Baby Bird*. Estos avances son fundamentales en el desarrollo de la cirugía neonatal, pues con ellos se logra manejar una amplia gama de patologías quirúrgicas neonatales que previamente, aunque podían operarse, la imposibilidad de alimentarlos o mejorar su oxigenación en las primeras semanas de vida no permitía su sobrevida, por ejemplo, la gastrosquisis o la hernia diafragmática.

Entre la década de los setenta y ochenta, el desarrollo tecnológico en el cuidado intensivo, de instrumental y materiales quirúrgicos optimizan los resultados quirúrgicos y los cuidados pre y postoperatorios del RN. El mejor y más acabado conocimiento de su fisiología, como en su respuesta a la cirugía, incluyendo el dolor como causa de mortalidad (Anand) es un importante avance de este período. En los ochenta y noventa otro gran aporte al desarrollo lo ha constituido el avance en las técnicas de diagnóstico de imágenes y, en especial, la ecografía antenatal con instrumentos cada vez más exactos y menos invasivos, que permiten detecciones más precisas. A su vez, la resonancia magnética, con las secuencias ultra rápidas que aparecen en los noventa, permiten estudios fetales que dan una mayor precisión anatómica y permiten estudios en embarazos en que la ecografía tiene menor resolución, como en casos de obesidad materna u oligohidroamnios. De esta manera, se comienzan a tomar decisiones en el período intrauterino, se prepara a los padres, se planifica el momento y el lugar más adecuado para que ocurra el parto, evitando así las cirugías de urgencia, hechas no siempre en las mejores condiciones, por una cirugía planificada y esperada en las mejores condiciones posibles. La sofisticación del instrumental y la mayor experiencia en cirugía videoasistida permite su incorporación en el RN, lo que ha permitido que cada vez más patologías puedan resolverse adecuadamente por este abordaje. La cirugía fetal impulsada por Harrison en los ochenta es una realidad en varias patologías, quedando aún mucho desarrollo en esta área. La investigación en células madres, regeneración de tejidos y órganos, invasión de la nanotecnología en la biomedicina crean esperanzas para futuros desarrollos de esta área de la medicina y cirugía con preguntas y cuestionamientos éticos aún sin resolver.

Actualidad. La cirugía neonatal se concibe hoy como un trabajo de equipo multi e interdisciplinario en centros de referencia dotados de perinatólogos, neonatólogos, cirujanos pediatras, anestesiólogos, junto a un equipo de enfermería con experiencia en el manejo de la patología neonatal quirúrgica y múltiples especialistas de diferentes áreas de la medicina. Estos centros deben contar con el apoyo de todas las especialidades necesarias para el adecuado cuidado del neonato, y el apoyo diagnóstico y terapéutico necesario. Los buenos resultados obtenidos hoy en día se basan en un diagnóstico precoz o prenatal, más todas las condiciones anteriores en conjunto con un trabajo en equipo coordinado y adecuadamente planificado.

Magnitud. En Chile nacen aproximadamente 250.000 niños al año. La cifra de RN operados por año en el país se desconoce. En la literatura se describe una frecuencia de anomalías congénitas que varía entre el 2% y el 5%, dependiendo de los criterios diagnósticos de la población estudiada y del momento histórico en que se realiza el estudio. La ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) reporta una frecuencia del 3,84% para las

maternidades chilenas, de los cuales se estima que al menos la mitad requerirá algún procedimiento quirúrgico en el periodo neonatal o de lactante menor. En países donde el aborto es legal, el número de fetos con malformaciones que llegan a término es cada vez menor, "independiente" de si las malformaciones son o no corregibles. Esto lleva a que el número de RN que pudieron haberse beneficiado de una cirugía en el periodo neonatal pueda ir en disminución. Rickham y Lister reportan que uno de cada 200 RN es sometido a una intervención quirúrgica en el período neonatal.

La cirugía neonatal incluye, aparte de las anomalías congénitas, la patología traumática, infecciosa, oncológica y los procedimientos de apoyo que requiere el manejo neonatal moderno.

Clasificación diagnóstica de la patología quirúrgica neonatal:

Malformaciones sospechadas antes de nacer. La historia clínica materna, ecografía obstétrica y estudio de líquido amniótico permiten su diagnóstico, por ejemplo, malformaciones de la pared abdominal (onfalocele, gastrosquisis) y malformaciones del tubo neural (anencefalia, mielomeningocele). Se debe trabajar en forma coordinada con el obstetra perinatólogo para planificar el parto (tratamiento previo, lugar, fecha, vía, EXIT). Da tiempo para preparar a los padres y el procedimiento.

Malformaciones evidentes al nacer. Se pueden clasificar en:

- Manejo urgente (onfalocele roto, gastrosquisis, mielomeningocele).
- Manejo no urgente (fisuras labiopalatinas, pie bot, imperforación anal).

Malformaciones no evidentes al nacer. La sospecha y el diagnóstico oportuno son esenciales, ya que el tiempo de evolución sin soporte adecuado repercutirá en el pronóstico. Se pueden manifestar como:

- Dificultad respiratoria (atresia esófago, hernia diafragmática).
- Obstrucción intestinal (atresia duodenal, malrotación intestinal).
- Masa abdominal (riñón multiquístico).

Patologías sin relación con malformaciones congénitas. Se pueden ordenar como:

- Sépticas (enterocolitis necrotizante, osteoartritis).
- Traumáticas (heridas cutáneas, hematoma subcapsular hepático, fracturas).
- Tumores (neuroblastoma).

Transporte del recién nacido quirúrgico. Cuando el diagnóstico es prenatal, lo ideal es que el parto se realice en un lugar donde estén todas las condiciones para resolver la patología del RN, por lo que la madre debe trasladarse a un centro de adecuada resolución. En caso de un diagnóstico posterior, el traslado debe planificarse directamente con el Centro Neonatal de referencia e, idealmente, con el cirujano pediatra que se hará cargo del paciente. Las condiciones de transporte dependerán de la patología, pero existen algunos principios generales:

- **Vía aérea permeable segura**, empleando intubación endotraqueal, si hay riesgo de compromiso ventilatorio durante el transporte.
- **Monitor cardíaco y de saturación de oxígeno.** Administración de O_2 según la condición.
- **Sonda nasogástrica de tamaño adecuado** (8 a 10 F) debe ser instalada con delicadeza siempre que exista riesgo de distensión, vómito y aspiración; dejar abierta a caída libre y aspirar según necesidad.
- **Instalación de acceso venoso seguro** para administración de solución glucosada al 10%. Prevención de hipoglicemia, deshidratación y en la eventualidad de requerir medicamentos iv urgentes.
- **Incubadora de transporte con ventilador.** Es esencial para prevenir hipotermia y ventilación de ser necesario.

Lo ideal es contar con un medio de transporte adecuado en el que se puedan tomar las medidas mencionadas y un equipo humano de transporte neonatal entrenado que pueda practicar maniobras de reanimación si fueran necesarias, manteniendo en todo momento una adecuada oxigenación y hemodinamia. Debería contarse con transporte aéreo y terrestre para usar lo más conveniente según sea el caso (ver Capítulo 78: *Transporte neonatal*).

Evaluación del mejor momento para realizar la cirugía. Son pocas las patologías que requieren una cirugía urgente (primeras horas posparto o hecho el diagnóstico) y que no permiten tiempo para un estudio completo del recién nacido. En esta categoría se incluyen el vólvulo del intestino medio, la perforación intestinal en la ECN, la gastrosquisis, el onfalocele roto y el mielomeningocele roto. La patología compresiva de la vía área o síndrome obstructivo de la vía aérea superior congénita (CHAOS) como teratomas, linfangiomas cervicales u orofaríngeos, es un capítulo importante del diagnóstico prenatal (ver Capítulo 63: *Cirugía fetal*).

En la mayoría de las patologías es conveniente **estabilizar al RN, estudiarlo** con una ecocardiografía, una ecografía cerebral, abdominal y los exámenes específicos, dependiendo de la patología. **Corregir** los valores hidroelectrolíticos, incluyendo el calcio, la glicemia y el perfil hematológico **antes de la cirugía.**

El riesgo quirúrgico dependerá de la capacidad del neonato de soportar con sus mecanismos homeostáticos el estrés operatorio y anestésico. En esta capacidad están involucrados varios factores y solo algunos pueden ser controlados por el equipo médico. Las malformaciones congénitas asociadas (Ej. cardiopatía) no infrecuentes y la prematurez aumentarán la morbilidad y mortalidad.

Información a los padres y consentimiento informado. Es muy importante explicar a los padres la situación del

neonato y obtener su consentimiento para la intervención o de la conducta a tomar. No siempre un solo especialista puede realizar esto y en ocasiones el comité de ética de la institución debe incorporarse en la toma de la decisión en casos especiales.

Es recomendable en la actualidad que, al obtener el consentimiento para la intervención, además de los padres estén presentes, uno o dos testigos (familiar y/o funcionario de la salud), ya que la tensión del momento puede no permitir entender con claridad a los padres la indicación y beneficios de la cirugía, los posibles riesgos y complicaciones, las alternativas si las hay, y las probables evoluciones que sean previsibles. En esta toma de decisiones y comunicación, hay un aspecto ético delicado que debe ser analizado y aclarado en relación con los procedimientos a realizar. Los padres deben ser apoyados por el equipo neonatal en cualquier decisión que adopten y aconsejados siempre en el interés del feto, el RN y la madre. En esta etapa, en especial, es deseable contar con apoyo psicológico.

Se revisan en este capítulo las patologías quirúrgicas neonatales frecuentes, pero se excluyen la hernia diafragmática y la enterocolitis necrotizante tratadas en el Capítulo 65: *Hernia diafragmática congénita* y Capítulo 66: *Enterocolitis necrotizante*.

DEFECTOS DE LA PARED ABDOMINAL

Onfalocele y gastrosquisis

Es la protrusión de vísceras abdominales a través de una apertura cerca o en el cordón umbilical. Su incidencia es de 1:3.000 a 10.000 RN vivos. Ambos son producto de fallas en el cierre embriológico de la pared abdominal, que ocurren alrededor de la semana 11 a 14 de vida intrauterina.

En el **onfalocele** (Figura 64-1), el defecto está en el cordón umbilical y se encuentra cubierto por una membrana de tres capas (peritoneo, gelatina de Wharton y amnios). Se presentan como onfaloceles del cordón, onfaloceles menores o moderados cuando el defecto de la pared es de 2 a 4 cm en su diámetro mayor y mayores cuando es de 5 o más cm de diámetro. Contienen en el saco una cantidad variable de intestino y en los grandes Onfaloceles el hígado y bazo.

En la **gastrosquisis** (Figura 64-2), la apertura es contigua al cordón umbilical que se encuentra inserto en la piel a la izquierda del defecto de la pared. Habitualmente, tiene menos de 5 cm de diámetro y siempre carece de saco. El intestino delgado y parte del colon suelen estar eviscerados con diferentes grados de edema y adherencias, en forma infrecuente está el hígado, el bazo o el estómago.

Figura 64-1. Onfalocele.

Figura 64-2. Gastrosquisis.

Anomalías asociadas. Los RN portadores de onfalocele tienen una alta incidencia de malformaciones asociadas, a saber, cardíacas, genitourinarias, craneofaciales y diafragmáticas. A mayor número y gravedad de las malformaciones asociadas tendrán un peor pronóstico. La totalidad de los neonatos presentan rotación intestinal incompleta. Los onfaloceles menores (< 4 cm) se asocian con más malformaciones (55% versus 36%). La Pentalogía de Cantrell (ectopia *cordis*, fisura esternal, defectos diafragmáticos, malformaciones cardíacas, celosomía media superior), los síndromes de Beckwith-Wiedemann (macroglosia, gigantismo, hipoglicemia) y de Donnai Barrow (*fascie* característica, problemas auditivos y visuales, anomalías de cuerpo calloso, hernia diafragmática y onfalocele) están asociados con el onfalocele, como también la extrofia vesical y cloacal.

En la gastrosquisis las anomalías mayores asociadas son menos comunes, presentan anomalías gastrointestinales en el 10% y el 20%. En forma constante, tienen falta de rotación y fijación intestinal, con mayor o menor compromiso inflamatorio del intestino.

Fisiopatología. En el onfalocele, el saco protege las vísceras. En la gastrosquisis, la ausencia de este saco permite

que el intestino flote libremente en el líquido amniótico. Este tiene un efecto irritante, en especial después de las 30 semanas de gestación, lo que provocará inflamación de la pared intestinal, con fibrosis posterior, que dará como resultado un intestino rígido y adherido con problemas de motilidad. Además, el intestino suele ser más corto de lo normal y su falta de fijación puede predisponer a un vólvulo intestinal. La cavidad abdominal, en ambos casos, no está completamente desarrollada, lo que condicionará un problema de contenido continente y aumento de la presión intra abdominal al realizar el cierre de la cavidad, lo que se debe tener en cuenta durante el procedimiento y en el postoperatorio.

Diagnóstico. Estas lesiones pueden ser detectadas prenatalmente con la ecografía obstétrica del tercer trimestre, así el parto puede ser programado en las mejores condiciones. Al nacer, el diagnóstico es evidente.

Preparación del RN para traslado. La SNG debe instalarse prontamente, con succión suave para prevenir la dilatación de las asas intestinales. El saco o las vísceras deben ser cubiertas –para prevenir pérdidas de calor o líquidos– con una bolsa plástico estéril transparente, lo que permite la visualización del intestino durante el traslado y mantienen un ambiente húmedo y temperado. Las asas no deben cubrirse con apósitos estériles, ya que no permiten su visualización y favorecen la pérdida de líquidos y enfriamiento del RN. El transporte debe realizarse en incubadora, con adecuado control de temperatura. En las gastrosquisis se recomienda el trasporte en decúbito lateral para evitar el compromiso vascular de las asas al acodarse en el orificio de la pared abdominal.

Manejo. La cirugía es urgente en los niños con gastrosquisis y onfalocele rotos, para minimizar la contaminación bacteriana y compromiso de las vísceras herniadas. En el onfalocele indemne, la cirugía puede ser diferida hasta completar el estudio del RN.

Cirugía. Lo ideal es el cierre primario. La factibilidad de realizarlo dependerá de la capacidad de la cavidad abdominal y del tamaño del defecto de la pared. Es importante tener presente la medición de la presión intrabdominal (la cual no debe sobrepasar los 15 mm de H_2O) para no incrementar las complicaciones luego de la cirugía (ejemplo: ECN por aumento de la tensión intracavitaria).

Si no es posible el cierre primario se difiere y se realiza una expansión progresiva de la cavidad con la técnica clásica del silo de S.R. Shuster, al cabo de 7 a 14 días, se debe recurrir a prótesis sintéticas y cierre de piel sobre esta. Cuando no es posible cerrar la piel se recomiendan prótesis biológicas, matrices colágeno sin células, que permiten la migración celular y epidermización, produciéndose una hernia ventral que puede ser corregida cuando el niño sea mayor.

En el período postoperatorio los niños deben ser mantenidos con ventilación mecánica para contrarrestar el ascenso diafragmático y permitir un buen relajo de la pared abdominal. Si la presión intrabdominal sube de 15 mmhg se produce un estasis venoso producto del aumento de la presión sobre la vena cava inferior, disminuyendo el retorno venoso central, lo que provoca un compromiso sistémico progresivo. Las extremidades inferiores deben ser evaluadas periódicamente, ya que al aumentar la presión intrabdominal se presenta edema y cianosis distal progresiva.

Pronóstico. En ausencia de malformaciones asociadas severas, el pronóstico es bueno, con sobrevidas reportadas cercanas al 90%. Está descrita para la gastrosquisis una disfunción intestinal prolongada, que debe ser sorteada clásicamente con alimentación parenteral. En la actualidad, se propone, aunque no está completamente validado, una interrupción del embarazo en las gastrosquisis a las 34 sem para evitar la inflamación del intestino y no aumentar los problemas de prematuridad.

MALFORMACIONES DEL ESTÓMAGO

Las malformaciones del estómago son poco frecuentes, con la sola excepción de la estenosis hipertrófica del píloro (EHP). Otras malformaciones menos frecuentes son:

- Atresia pilórica, poco frecuente, menos del 1% de las atresias intestinales se asocia con epidermólisis bulosa letal.
- Membrana antral o diafragma antral o septo prepilórico, poco frecuente, completo o parcial con membrana cribosa.
- Duplicación gástrica, más frecuente en mujeres, en general no están comunicadas con el tubo digestivo, las más frecuentes son de la curvatura mayor y de la pared posterior.
- Vólvulo gástrico, puede ser órgano axial o del eje mayor de cardias a píloro, o meso axial o del eje menor entre ambas curvaturas, se asocia con patología del diafragma.
- Heterotopía o coristoma gástrico, es la presencia de mucosa gástrica en otras ubicaciones, más frecuente en intestino delgado y Meckel, pero puede ubicarse en el pulmón, laringe, páncreas y ovarios.
- Microgastria, muy poco frecuente se suele asociar con anomalías de las extremidades, anoftalmia, *situs* inverso, asplenia, malrotación intestinal, atresia pilórica y agenesia vesícula biliar, su presentación aislada es poco frecuente.

Estenosis hipertrófica del píloro

La estenosis hipertrófica del píloro (EHP) es un engrosamiento de la musculatura del píloro que se desarrolla habitualmente entre las 2 a 8 semanas de vida, en forma progresiva, hasta llegar a una obstrucción completa. Se presenta más frecuente en varones (4H:1M) y el 5% al 20% tiene un familiar directo que tuvo EHP, por lo que se atribuye a un factor genético. Si es varón primogénito y la madre tuvo EHP existe una alta probabilidad, cercana al 25%, que presente EHP. En países anglosajones, con población caucásica, tiene una alta prevalencia, aprox. 2 a 4 cada 1.000 RN vivos. En la población

Figura 64-3. Estenosis hipertrófica del píloro (EHP) (imagen ecográfica). Para considerar un píloro hipertrófico este debe tener > 3 mm espesor parietal y un largo de > 15 mm.

Figura 64-4. Piloromiotomía clásica en EHP.

de origen asiática, negra o india la frecuencia es baja, llegando a 1 cada 3.000 a 5000 RN vivos. El diagnóstico se realiza por la clínica: vómitos progresivos cada vez más frecuentes, inicialmente alimentarios, hasta hacerse completamente claros y el compromiso sistémico dependerá del tiempo que lleve vomitando y sin alimentarse. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el reflujo gastroesofágico, insuficiencia suprarrenal congénita, patología metabólica, mala técnica alimentaria y gastroenteritis. La ecografía, en la actualidad permite hacer el diagnóstico con una sensibilidad y especificidad cercana al 100%. Para considerar un píloro hipertrófico este debe tener > 3 mm espesor parietal y un largo de > 15 mm (Figura 64-3). Los exámenes de laboratorio muestran una acidosis hipoclorémica y hipopotasémica característica, por lo que la severidad del compromiso depende del tiempo de evolución, lo que se correlaciona negativamente con la evolución postoperatoria. Algunos pacientes pueden presentar ictericia por aumento de la bilirrubina indirecta. El tratamiento es quirúrgico y se realiza una piloromiotomía clásica abierta (Figura 64-4) o laparoscópica, una vez que la alteración hidroelectrolítica y metabólica esté corregida, lo que puede tomar hasta 48 h en los casos severos.

MALFORMACIONES DEL ESÓFAGO

La atresia esófago es la malformación más frecuente. Sin embargo, el espectro de malformaciones es amplio. Otras malformaciones menos frecuentes son:

- Estenosis congénita del esófago con o sin cartílago traqueal.
- Hendidura traqueoesofágica.
- Duplicación esofágica.
- Malformaciones comunicantes del intestino anterior (pulmón esofágico: el bronquio fuente nace del esófago; secuestro pulmonar comunicante (la irrigación del secuestro se comunica con la irrigación del esófago); quistes broncogénicos comunicados a duplicaciones esofágicas, esófago o árbol bronquial.

Atresia esofágica (AE)

La atresia esofágica (AE) es la falta de continuidad del lumen esofágico con o sin comunicación a la vía aérea (fístula traqueoesofágica, FTE), consecuencia de una alteración en la embriogénesis ocurrida alrededor de las primeras 6 semanas de vida fetal. Su incidencia es de 1:3.000 a 4.000 RN y frecuentemente se asocia con prematurez.

La AE se clasifica en 5 grupos, de acuerdo a su forma de presentación (Figura 64-5):

- **A.** Atresia esofágica sin fístula (8%).
- **B.** Atresia esofágica con FTE del cabo proximal (0,5% al 1%).
- **C.** Atresia esofágica con FTE del cabo distal (89%).
- **D.** Atresia esofágica con FTE proximal y distal (0,5% al 1%).
- **E.** FTE sin atresia (en forma de H) (0,5% al 1%).

La AE con FTE del cabo distal es la más frecuente y se caracteriza por:

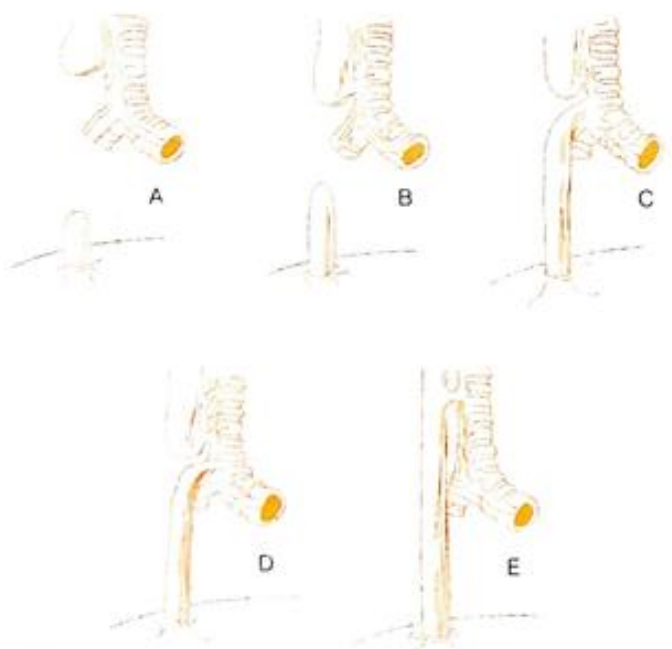
- Imposibilidad para deglutir alimentos o secreciones.
- Acumulación de saliva en el fondo de saco proximal y paso de esta a vía aérea superior provocando aspiración, atelectasias y neumopatías.
- Distensión abdominal por el paso de aire al tubo digestivo a través de la FTE del cabo distal.
- Reflujo de ácido gástrico a través de la FTE, lo que causa neumopatía química.

En la AE sin fístula se produce solo aspiración de saliva y neumopatía. El abdomen no está distendido al no haber paso de aire al tubo digestivo. En la FTE aislada (sin atresia) se provoca paso de alimentos al momento de alimentarse. El paciente puede estar asintomático en los primeros días, se presenta como patologías respiratorias a repetición. Las malformaciones asociadas deben buscarse, de estas las cardíacas son las más frecuentes. Puede también formar parte de un síndrome, como el que resume el acrónimo VACTERL (vertebral, anal, cardíaco, **traqueal, esofágico** y extremidades).

Diagnóstico. El diagnóstico se realiza por los antecedentes de polihidroamnios, el cual está frecuentemente asociado con AE, lo que permitiría la sospecha diagnóstica antes del parto. Después de nacer es detectada al momento de hacer aseo o aspiración de secreciones cuando la sonda orogástrica no avanza más de 8 cm. Si no se detecta en ese momento la sialorrea debe hacerla sospechar. Si todavía no se hace el diagnóstico se presentará como dificultad respiratoria y cianosis (producidas cuando el RN aspira su propia saliva) o vómitos de leche (si el neonato es alimentado).

El diagnóstico se confirma con la imposibilidad de paso de una sonda oral al estómago. Esta sonda debe tener un grosor adecuado (10 a 12 F). Si es fina se puede enrollar en el fondo de saco proximal y dará la sensación de paso. La radiografía toracoabdominal AP demostrará la presencia del fondo de saco proximal con la sonda opaca en su interior (Figura 64-6).

Figura 64-5. Atresia del esófago. Clasificación de Gross. A: atresia esofágica sin fístula; B: atresia esofágica con FTE del cabo proximal; C: atresia esofágica con FTE del cabo distal; D: atresia esofágica con FTE proximal y distal; E: FTE sin atresia (en forma de H).



Adaptada de: Spitz L, Coran A. 1996

Figura 64-6. Atresia esófago tipo C. Rx de tórax de un RN con atresia esofágica, se observa la sonda de alimentación enrollada en el fondo de saco esofágico.

En la proyección lateral se podrá evaluar la longitud de este bolsillo en relación con las vertebras torácicas y la carina. El estudio radiológico con medio de contraste radio opaco es innecesario y aumenta riesgo de complicaciones pulmonares por aspiración, además el aire es un excelente medio de contraste, pudiendo inyectarse por la sonda nasoesofágica al momento de tomar la radiografía. La presencia de aire en el estómago e intestino en la radiografía de abdomen confirma la existencia de FTE del cabo distal.

La FTE aislada rara vez es diagnosticada en periodo neonatal. La presencia de neumopatías a repetición y crisis de ahogos al momento de alimentar permiten sospecharla en periodo de lactante. En estos casos, el diagnóstico puede ser difícil, un esofagograma con bario diluido al 50% puede evidenciar la FTE. La fibro traqueobroncoscopía ayuda a ubicar la FTE, la presencia de traqueobroncomalacia y su magnitud.

Tratamiento. El tratamiento de la AE es quirúrgico y debe efectuarse una vez estabilizado el RN, confirmado el diagnóstico y estudiada la posible presencia de otras malformaciones asociadas. La postergación de la cirugía provocará complicaciones, principalmente respiratorias (neumopatías por aspiración a través de la FTE) que afectarán el pronóstico.

Además de las medidas habituales de una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal en forma preoperatoria, debe agregarse: 1. instalación de una sonda, en lo posible de doble lumen, para aspirar continuamente el fondo de saco superior y así prevenir la aspiración a la vía aérea y 2. posición semisentado (en 45°) para disminuir la posibilidad de reflujo de ácido a través de la FTE del cabo inferior.

La cirugía es un procedimiento que por años ha definido lo que debe ser el trabajo del cirujano neonatal. Clásicamente, realizada a través de una toracotomía extrapleural, consiste en la anastomosis entre los dos segmentos esofágicos y el cierre de la fístula. En la actualidad, existen algunos grupos que preconizan el abordaje toracoscópico transpleural, con resultados comparables con la técnica clásica, sin embargo, la técnica clásica sigue siendo el estándar a cumplir.

Existen circunstancias especiales, como la asociación con prematuridad y bajo peso extremo < 1.500 g, ya que los tejidos son extremadamente delgados y delicados. Estos pacientes se asocian a *distrés* respiratorio y la presencia de FTE complica mucho su manejo ventilatorio al no poder aumentar la presión de la vía aérea. En su asociación frecuente con malformaciones cardíacas, estas pueden ser muy graves y tendrán prioridad de reparación. El arco aórtico derecho dificulta la reparación y la ecografía previa puede no diagnosticarlo, de saberlo antes de la cirugía se recomienda un abordaje izquierdo. La asociación con atresia duodenal obliga a una planificación cuidadosa, considerando que la recuperación de la motilidad posterior a la anastomosis puede tomar un tiempo largo y, por lo tanto, la anastomosis esofágica debe protegerse de una obstrucción intestinal funcional. La distancia entre los cabos esofágicos es importante, más de 3 cm o 2 cuerpos vertebrales se consideran un gap largo que no permitirá una anastomosis primaria sin tensión. Con un fondo de saco superior en T2 o por arriba, uno debe sospechar que la distancia entre los cabos no permitirá la anastomosis. Existen muchas alternativas para solucionar esta situación y, por lo tanto, ninguna ideal, desde esperar a que crezcan los cabos esofágicos (al menos 3 meses), flaps y diferentes técnicas de elongación.

Los cuidados postoperatorios, además de las medidas usuales de cuidado intensivo, se requiere: 1. nutrición parenteral y 2. ventilación mecánica, cuando la sutura se realiza con tensión o las condiciones del RN no son buenas (prematuro, cardiopatía asociada).

Es importante detectar precozmente las complicaciones y siempre tenerlas presentes, estas son:

- **Filtración de la anastomosis**, que puede ceder espontáneamente. Por esto es importante el abordaje extrapleural y uso de drenaje (discutible según algunos autores, pero permite la detección precoz y posible reparación quirúrgica).
- **FTE recurrente**, por lo general, requiere de cirugía, aunque en la actualidad, existe buena experiencia reportada, con sellado mediante broncoscopía de la fístula con diferentes esclerosantes o sellantes.
- **Estenosis esofágica** que puede ser manejada con dilataciones.
- **Reflujo gastroesofágico.** Al no ceder con el transcurso del tiempo puede requerir manejo con técnica quirúrgica antirreflujo.
- **Traqueobroncomalacia,** en casos severos se debe plantear una aortopexia o una traqueostomía.

El pronóstico es bueno en los niños sin malformaciones asociadas y operados en las mejores condiciones generales, con sobrevidas del 90% o superior. La prematurez con bajo peso extremo, las neumopatías y las malformaciones asociadas severas, en especial las cardíacas, que ensombrecen el pronóstico.

MALFORMACIONES DEL INTESTINO DELGADO

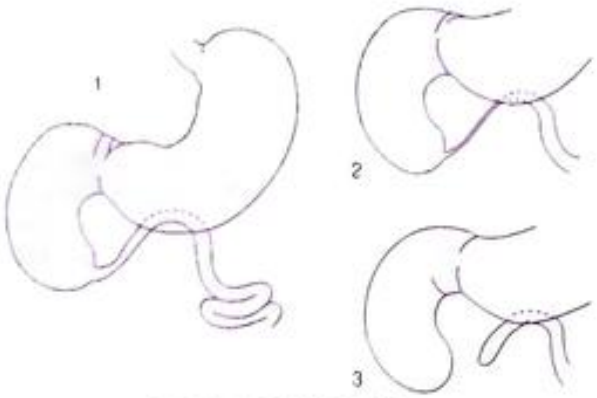
Las malformaciones del intestino delgado son variadas, la mayor parte de ellas se pueden agrupar dentro de un mismo cuadro clínico o síndrome que corresponde a un cuadro obstructivo, dependiendo del grado y del nivel de obstrucción son los signos y síntomas que se presentarán. La obstrucción intestinal neonatal la veremos como tema individual más adelante.

Atresia duodenal

Se observa alrededor de un caso por 5.000 RN vivos. Es una patología que frecuentemente se presenta con polihidroamnios y, en la actualidad, la mayoría tiene diagnóstico antenatal. Su signo característico es la imagen de doble burbuja que no es difícil de visualizar en la ecografía del tercer trimestre. Al nacer, se observa un residuo gástrico importante y el examen de elección es una radiografía de abdomen simple AP que nos muestra la clásica imagen de doble burbuja. Es importante lograr identificar la presencia de pequeñas burbujas de aire en la radiografía que nos indicará que la obstrucción no es

Figura 64-7. Obstrucción duodenal incompleta (membrana fenestrada, bandas de Ladd). Estudio realizado con medio contraste hidrosoluble donde al tercer minuto se observa distensión gástrica y retraso de vaciamiento gástrico y escaso paso a segunda asa en duodeno y nada

Figura 64-8. Clasificación Atresia duodenal. Tipo 1: existe una membrana o diafragma que produce la dilatación proximal del duodeno y un duodeno distal muy fino. Esta es la forma más frecuente de observar. Tipo 2: existe un trayecto fibroso entre los dos cabos. Tipo 3: ambos cabos están separados



Modificado de: Arch Dis Child 1973; 48(12): 952

completa, como en la membrana duodenal y bandas de Ladd (Figura 64-7). Dentro de los diagnósticos diferenciales de la atresia duodenal está el páncreas anular, diagnóstico muchas veces hecho solo en el momento de la cirugía y la malrotación intestinal con bandas de Ladd obstructivas. Como examen de apoyo es útil una ecografía abdominal para descartar una malrotación y si persisten las dudas un estudio contrastado digestivo superior con medio de contraste hidrosoluble.

Se postula como mecanismo de producción una alteración en la vacuolización del tubo digestivo y clásicamente se asocia con otras malformaciones congénitas. La más frecuente asociación es el síndrome de Down, que es necesario buscar en todo paciente con diagnóstico de atresia duodenal, ya que al menos un tercio de ellos tiene una trisomía 21. En segundo lugar, son las malformaciones cardíacas y luego una serie de posibles malformaciones digestivas y urinarias.

La atresia duodenal se clasifica en tres tipos. Tipo 1: existe una membrana o diafragma que produce la dilatación proximal del duodeno y un duodeno distal muy fino. Esta es la forma más frecuente de observar. Tipo 2: existe un trayecto fibroso entre los dos cabos y la Tipo 3: ambos cabos están separados (Figura 64-8).

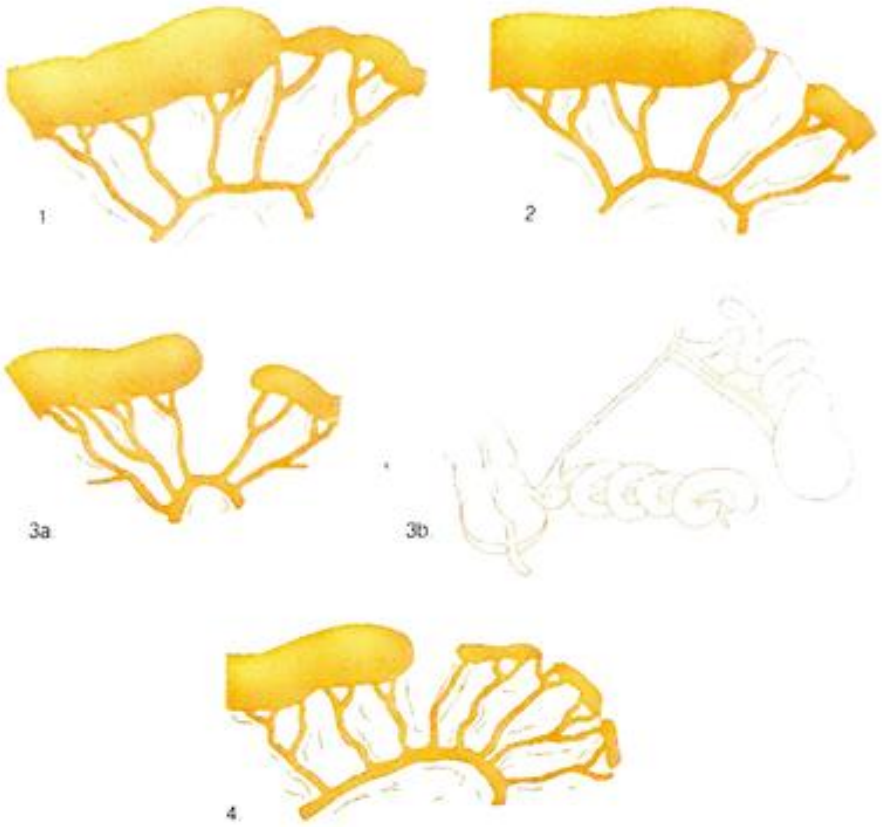
Tratamiento. El tratamiento de esta malformación es siempre quirúrgico. En caso de membranas duodenales semipermeables, se han realizado con éxito intervenciones endoscópicas con sección parcial del diafragma y dilatación con balón. La técnica clásica es la cirugía de Kimura o duodeno-duodeno anastomosis en diamante. Esta cirugía se puede realizar por vía laparoscópica o abierta. El postoperatorio puede ser prolongado dado por una paresia del estómago y duodeno proximal secundaria a la dilatación mantenida de este. En algunos casos, se puede dejar una sonda transanastomótica, por la que se puede alimentar por vía enteral, de no ser posible es necesario alimentar por vía parenteral. El pronóstico de esta enfermedad es excelente con recuperación completa y prácticamente sin secuelas, logrando una alimentación completa. Las malformaciones en la desembocadura del colédoco y el conducto de Wirsung deben tenerse presente durante la cirugía y en el postoperatorio si se presenta ictericia o una pancreatitis.

Atresia yeyuno ileal

Su incidencia es un poco menos frecuente que la atresia duodenal. La explicación embriológica difiere de la enfermedad previa y se postula que estaría dado por un accidente vascular *in utero* que produce una isquemia que lleva a la atresia del segmento afectado. Se clasifica, por lo mismo, en cuatro tipos:

- **Tipo 1:** los cabos proximal y distal están unidos y existe una membrana oclusiva.
- **Tipo 2:** existe un trayecto fibroso entre los dos cabos.
- **Tipo 3:** ambos cabos están separados y existe una brecha del mesenterio.
- **Tipo 4:** atresias múltiples.

Figura 64-9. Clasificación Grosfeld de atresia yeyunoileal.



Adaptada de J Pediatr Surg 1979; 14:368.

Existe una forma especial de atresia tipo 3 de mal pronóstico que es conocida como *apple peel* o 3b, en la cual el intestino distal a la atresia está enrollado en torno a un eje constituido por un vaso central del mesenterio (Figura 64-9).

La clínica de esta malformación es la obstrucción intestinal del RN. Ante la sospecha se suspende la alimentación y se toma una Rx de abdomen simple AP en decúbito y lateral en decúbito con rayo horizontal. De este modo, es posible ver niveles hidroaéreos característicos de una obstrucción intestinal. Si hay duda un enema con medio hidrosoluble mostrará un microcolon por desuso. El grado de ellos y su ubicación nos permiten sospechar del nivel de la atresia. El grado de distensión y lo tardío de la presentación del cuadro nos hablan de una obstrucción más distal. Si bien no constituye una emergencia, no debiera dilatar su resolución de modo de no tener un intestino muy dilatado. La cirugía consiste en resecar el segmento estrecho y realizar una anastomosis entre ambos cabos. Habitualmente, existe una disparidad de diámetro de ambos intestinos de consideración que nos puede llevar a la necesidad de resecar un segmento de intestino proximal muy dilatado, pero debe tenerse cuidado en no crear un paciente con intestino corto anatómico. Existen diversas técnicas quirúrgicas que nos permiten realizar una buena reconstitución de tránsito. Siempre lo ideal es lograr que la anastomosis sea término terminal. Si bien esta cirugía se puede realizar por vía laparoscópica, técnicamente es de mayor dificultad, por lo que la anastomosis se puede realizar de forma manual en forma extracorpórea.

Malrotación intestinal

Durante el período embrionario, el intestino se desarrolla parcialmente fuera de la cavidad abdominal y al ingresar a ella se producen rotaciones y posterior fijación del intestino. Por esto, se pueden producir diversas alteraciones que van de diferentes grados de alteraciones de la rotación o fijación de las asas a diferentes grados de alteraciones de rotación y fijación en conjunto. Es la principal causa del vólvulo de intestino medio, una de las pocas urgencias de la patología neonatal quirúrgica y una de las principales causas de intestino corto extremo neonatal, que se presenta con mayor frecuencia en los lactantes y RN. La otra forma de presentación es menos aguda, dado por una mala fijación de los intestinos, generalmente un ciego alto o en hipocondrio izquierdo con bandas que lo unen al hígado, conocidas como bandas de Ladd o con una unión duodeno yeyunal a derecha de la línea media. En este caso, la sintomatología puede ser variada y dependerá del grado de obstrucción que producen estas bandas al paso del contenido intestinal. La clínica será similar a una atresia de duodeno, suboclusión o dolor intermitente. El diagnóstico es sospechado por la Rx de abdomen simple, una ecografía

puede ayudar, pero el examen de elección es el tránsito intestinal. La malrotación intestinal se asocia con varias malformaciones, la mayoría del tracto digestivo y cardiopatías. Un claro ejemplo de esto son las atresias de yeyuno íleon en que una malrotación con vólvulo parcial intrauterino es una de las causas teóricas de estas atresias. Por otro lado, la mayor parte de las hernias diafragmáticas y defectos de la pared se acompañan de mala fijación y/o rotación de los intestinos.

Tratamiento. El tratamiento de la malrotación intestinal que se presenta como un vólvulo constituye una urgencia quirúrgica, por lo que su cirugía no debiera demorar dado la posibilidad cierta de una isquemia que lleva a una necrosis intestinal masiva en caso de diferir la intervención. Si bien se han descrito cirugías laparoscópicas, se recomienda un abordaje abierto clásico en estos casos. La cirugía debe devolvular el intestino y luego abrir el mesenterio en forma amplia como un libro de modo de separar la arteria de la vena mesentérica. Se deja todo el intestino grueso a izquierda y el delgado a derecha. Es aconsejable realizar una apendicectomía profiláctica. No es recomendable fijar el intestino en algún punto de la pared, porque puede llevar a producir mayor obstrucción. Si estamos frente a un caso electivo con obstrucción intermitente por unas bandas de Ladd es recomendable el abordaje laparoscópico.

Tapón meconial

Esta patología es descrita como poco frecuente, sin embargo, en la práctica neonatal parece más frecuente de lo descrito y es probable que exista subregistro. Un grupo se asocia con fibrosis quística, por lo que los antecedentes familiares son muy importantes. Se producen moldes de deposiciones duras intraluminales. La forma de presentación corresponde a un cuadro obstructivo en el cual, en la Rx, hay una imagen irregular proyectada en la cavidad abdominal, a su vez, pueden verse calcificaciones. El diagnóstico se puede realizar con una ecografía, pero el de certeza se realiza con un enema contrastado y sirve como tratamiento, ya que al usar medio de contraste hidrosoluble hiperosmolar se hidrolizan las deposiciones que causan la obstrucción, logrando liberarla. En caso de fracasar este tratamiento o cuando no es claro el diagnóstico es necesario una cirugía. Cuadros menores con tapones menos estructurados suele bastar con la estimulación rectal con el termómetro.

Otras malformaciones intestinales

Todos los cuadros previos se enmarcan dentro del síndrome de obstrucción intestinal neonatal. Existen otras malformaciones que no se manifiestan de ese modo:

- **La duplicación intestinal** es una malformación intestinal poco frecuente y que está dada por una alteración en el proceso de vacuolización del intestino. Por lo general, corren en paralelo al segmento de intestino, incluso su lumen puede estar en comunicación con el intestino normal. Se puede ver a todo nivel del tubo digestivo. Cuando se presenta en el intestino delgado es oligosintomático, produciendo cuadros de dolor abdominal intermitentes. Si crecen mucho pueden llegar a producir una obstrucción o ser palpables al examen físico. Se pueden confundir con quistes del mesenterio o malformaciones vasculares linfáticas quísticas (linfagioma) del mesenterio. Se presentan o del lado mesentérico, que requieren resección intestinal, o en el borde antimesentéricos, que muchas veces basta con la resección parcial del quiste y toda la mucosa.
- **La persistencia de conducto onfaloentérico**, constituye un conjunto de cuadros clínicos diferentes que se relacionan con la persistencia de la comunicación existente en el período fetal entre el ombligo y el intestino medio: remanente onfaloentérico, conducto onfaloentérico permeable, el divertículo de Meckel, siendo por sí sola la malformación intestinal más frecuente, presente en el 2% de la población general. La mayoría de las veces no produce síntomas, por lo que no es necesaria su extirpación en forma obligatoria. Existen tres formas clásicas de presentación, todas relacionadas con la presencia de mucosa ectópica, principalmente gástrica:
  1. **Rectorragia**, en lactantes, de volumen importante, sin dolor, sangre oscura, pero no melena y mucho mayor volumen que un sangrado rectal por fisura. Los síntomas generales son relacionados con el *shock* hipovolémico, habitualmente es necesario transfundir al lactante. El sangrado es autolimitado, lo cual permite, por lo general, estabilizar y estudiar su origen. El examen diagnóstico es el cintigrama de tecnecio 99 m pertecnetato, también conocido como cintigrama para mucosa gástrica ectópica. El tratamiento es quirúrgico, ya que tiende a repetir el sangrado. El abordaje ideal es la laparoscopía, siendo una cirugía reglada, sin mayores complicaciones.
  2. **La obstrucción intestinal.**
  3. **Dolor por inflamación del diverticulo** o **diverticulitis de Meckel** y puede llegar a la perforación, confundiéndose muchas veces con apendicitis aguda complicada.

MALFORMACIONES DEL COLON, RECTO Y ANO

Existe un amplia gama de malformaciones en este último segmento del tubo digestivo, que se pueden separar en:

- **Anatómicas**: como las malformaciones anorrectales, que son las más frecuentes con todas sus diferentes formas de presentación, estenosis, atresias y duplicaciones.
- **Funcionales**: que son básicamente trastornos de motilidad que se producen por malformaciones en diferentes niveles del sistema nervioso intestinal (alteración en las células de la cresta neural, alteración en la migración, alteración en la implantación, alteración en la diferenciación, alteración en la unión e interconexión, alteración en la maduración, alteración en la neurotransmisión y bioquímica, alteración en la musculatura y alteraciones metabólicas). La más frecuente y conocida es la enfermedad de Hirschsprung.

La ausencia de eliminación de meconio en las primeras 24 h y la distensión son signos de alerta de una obstrucción intestinal distal que es la forma de presentación de la mayoría de las malformaciones a este nivel.

Las **atresias de colon** son poco frecuentes, correspondiendo al 2% y el 10% de todas las atresias intestinales. Se clasifican en tipo I en la que no existe interrupción del colon, pero hay una membrana que produce la obstrucción. Las tipo II, en que existe interrupción del colon con un cordón fibroso y sin alteración del mesenterio y las tipo III, en que existe una interrupción del colon y mesenterio en "V". Las más frecuentes son las tipo III y del colon derecho. El 47% presenta una anomalía asociada habitualmente con atresia yeyuno-ileal. En el 15% al 20% de los casos, defectos de fijación y rotación del mesenterio, defectos de la pared abdominal, quistes del colédoco, defectos craniofaciales y hay el 5% que se asocia con enfermedad de Hirschsprung, la cual debe ser descartada de rutina antes de cualquier intento de reparación.

Síndrome del colon izquierdo y microcolon

Se caracterizan por una obstrucción intestinal distal con un colon hipoplásico. Se diferencian porque en el síndrome del colon izquierdo (SCI) el recto y sigmoides pueden verse de un diámetro mayor, en cambio, en el microcolon todo es más delgado, debiendo diferenciar entre el microcolon por desuso por obstrucción proximal, del asociado con otras malformaciones, en especial megavejiga. El SCI, que se asocia con íleo meconial y tapón de meconio, suele ser autolimitado y en el 50% se asocia con diabetes materna y al uso de sulfato de magnesio en la preeclampsia. El síndrome MMIH (microcolon, megavejiga, hipoperistaltismo intestinal) es una patología muy grave con una alta letalidad que se relaciona con las miopatías viscerales.

Malformaciones anorrectales

Existe una amplia diversidad de malformaciones anorrectales (MAR), que varían entre las lesiones bajas, con posición rectal normal o casi normal en la musculatura pélvica, y las lesiones altas, en las cuales el recto no ha descendido a través de esta musculatura y que frecuentemente se comunica, a través de fístulas, al tracto genitourinario.

La frecuencia aproximada de estas lesiones es de 1:5.000 RN, con una relación 1,3:1 de varones respecto de mujeres. Los hombres presentan, más frecuentemente, lesiones altas. Frecuentemente, se relacionan con otras malformaciones (cerca del 70%). En muchas oportunidades, forman parte de la asociación VACTERL (vertebral, anal, cardíaca, traqueoesofágica, renal, limb o extremidad). Para el mejor entendimiento de estas lesiones es necesario conocer el desarrollo embriológico de la región desde el momento (4ª semana de gestación) en que la cloaca fetal es identificable y comienza a ser dividida, por el septo urorrectal, en dos porciones: una dorsal que dará origen al recto y una ventral, en la que se desarrollará el sistema urogenital.

Los efectos patológicos del ano imperforado serán consecuencia de la obstrucción intestinal y la presencia de la fístula rectourinaria. La obstrucción intestinal es de tipo bajo, la fístula comunica el fondo rectal ciego, ya sea al periné en ambos sexos, al tracto genital en las niñas o a la vía urinaria (uretra) en los varones. Como consecuencia de ella, se pueden observar:

1. infecciones urinarias recurrentes, consecuencias del paso de deposiciones del tracto urinario y
2. acidosis hiperclorémica, consecuencia de la absorción de orina por el fondo rectal ciego.

En el examen clínico es importante ver si hay o no orificio anal, en qué posición se encuentra, y si este se contrae y tiene esfínter en todo su contorno. También buscamos la presencia o ausencia de línea pectínea. Si este orificio tiene esfínter en todo su contorno y línea pectínea, es un ano normal y con una sonda estéril 10 F. con vaselina nos permitirá verificar si es permeable. Si no tiene esfínter o línea pectínea es una fístula. Luego, debe verse el número de orificios del periné, ya que en la niña si hay un orificio es una cloaca y estamos frente a una malformación alta que se diferenciará de acuerdo al largo del canal común. Si hay 2 orificios en el periné de la uretra y la vagina estamos frente a una malformación alta con fístula recto genital y si hay 3 orificios con uno que da salida a meconio dependerá de su ubicación en el vestíbulo o periné y lo más probable es que sea una malformación baja con fístula recto vestibular o perineal. En el varón tenemos dos escenarios: uno con salida de meconio por un orificio a nivel perineal o escrotal en que estamos frente a una malformación probablemente baja o sin orificio, pero con salida de meconio por la uretra en que tendremos una fístula recto urinaria y estamos frente a una malformación intermedia o alta. La segunda alternativa es no tener orificio ni salida meconio por la uretra o periné. En esta situación aún puede haber una fístula rectourinaria, pero muy fina que el estudio posterior nos permitirá el diagnóstico o estamos ante una agenesia rectal y, en ambos casos, estamos frente a una malformación alta o un ano cubierto completo. El aspecto del periné nos permitirá diferenciarlos. Si es plano sin musculatura es probable que sea la primera o lesión alta. Si el apecto es normal con buena musculatura es probable que sea baja.

El estudio a realizar en las primeras 24 h de vida comprende:

- **Radiografía simple decúbito ventral con rollo bajo la pelvis** para levantar glúteos con rayo lateral a las 18 y 24 h de nacido, con un marcador radio opaco en la posición normal del ano. Permite ver el fondo de saco rectal y su altura en relación con la piel y el elevador del ano.
- **Radiografía simple toracoabdominal AP**, permite ver otras malformaciones y el patrón de aire intestinal.
- **Ecografías:** abdominal y perineal, ecocardiografía, ecografía cerebral y renal, permiten detectar otras anomalías y ocasionalmente la altura del fondo de saco rectal.

Con este estudio se determinará si la conducta es realizar una colostomía. En general, siempre una colostomía es más segura, solo se sugiere evitar si la fístula es suficiente y perineal, en cuyo caso una reparación primaria puede

realizarse sin colostomía o alimentación parenteral antes de las 2 primeras semanas de vida. Si se realiza posterior a esto es necesario régimen cero y parenteral por 5 a 10 días. Realizarla precozmente requiere mucha experiencia para determinar bien el esfínter y el complejo muscular ya que el resultado final adecuado es funcional y no cosmético. Una vez hecha la colostomía, el estudio se complementa con una uretrocistografía y una cintigrafía de la vía urinaria si hay alguna duda. La cloacografía, endoscopía vesical y vaginal, la resonancia magnética y el estudio genético dependerá del caso. Antes de la reparación, un colograma distal realizado bajo presión con sonda Foley nos permitirá certificar la presencia o ausencia de fístula rectourinaria y la altura de la malformación.

La clasificación clásica de las malformaciones anorrectales define lesiones altas como aquellas en que el bolsillo rectal está por encima de los músculos elevadores. Las lesiones intermedias, aquellas en las cuales el recto pasa parcialmente a través de los elevadores y las lesiones bajas, aquellas en las cuales el recto ha atravesado completamente estos músculos. La clasificación de Wingspread de 1984 es importante tenerla presente aunque es más antigua, perteneciente al segundo consenso de especialistas, pero aún está en uso (Tabla 64-1). El 2005 en Krickenbeck Alemania, Holschneider y cols. realizaron el 3er consenso de especialistas de estas patologías y se adoptó una nueva clasificación basada en la clasificación del Dr. A. Peña con base en la fístula, la que está orientada más para el especialista.

Las lesiones bajas, inicialmente, pueden ser tratadas con dilatación de la fístula, pero lo ideal es la anoplastía perineal, instalando el ano en la posición más normal posible en el periné. Una técnica poco descrita, pero muy útil en el ano anterior o aquellos casos en que existe un esfínter anal, pero solo posterior, es la técnica de Shah. Las lesiones altas requieren de una colostomía realizada el primer o segundo día de vida y una anorrectoplastía sagital posterior, técnica del profesor Dr. Peña que es *gold standard* actual, en el transcurso del primer año de vida. Existen nuevos abordajes como la técnica de Georgeson laparoscópica especialmente útil para tratar los pacientes con MAR y fístulas rectouretrales prostáticas o recto vesicales. Continúan apareciendo nuevas técnicas porque, aunque la técnica de Peña es excelente, son pacientes complejos con mucho manejo pre y postoperatorio para conseguir una evacuación normal y socialmente manejable. Las lesiones más complejas (cloaca) requieren de manejo multidisciplinario, especializado desde el primer momento.

Tabla 64-1. Clasificación de malformaciones anorrectales de Wingspread (1984)

Mujeres	Varones
Alta 1. Agenesia anorrectal a) Con fístula rectovaginal b) Sin fístula 2. Atresia rectal	**Alta** 1. Agenesia anorrectal a) Con fístula rectoprostática b) Sin fístula 2. Atresia rectal
Intermedia 1. Fístula rectovaginal 2. Fístula rectovestibular 3. Agenesia anal sin fístula	**Intermedia** 1. Fístula rectobulbar 2. Agenesia anal sin fístula
Baja 1. Fístula anovestibular 2. Fístula anocutánea 3. Estenosis anal	**Baja** 1. Fístula anocutánea 2. Estenosis anal

La mortalidad en los niños con MAR está relacionada con las malformaciones asociadas y no con la MAR. En los niños con lesiones bajas, el pronóstico es excelente desde punto vista de continencia. Cuando las lesiones son altas, el objetivo primordial es que pueda mantenerse limpio socialmente. Una adecuada continencia se logra en un porcentaje variable casos.

Enfermedad de Hirschsprung

Descrita por primera vez por el pediatra danés H. Hirschsprung, en 1887. Es un cuadro de obstrucción intestinal funcional producto de la ausencia congénita de los mecanismos de control neural normal del colon. Su incidencia aproximada es de 1:5.000 RN, afectando principalmente a los varones (4:1). Histológicamente, existe ausencia de células ganglionares entre las capas musculares del intestino (plexo de Auerbach) y de la submucosa (plexo de Meissner) e hipertrofia de las fibras nerviosas. La acetilcolinesterasa está aumentada en el segmento agangliónico.

Anatómicamente, en el 90% de los casos, la anormalidad está confinada al rectosigmoides, pero también puede encontrarse un compromiso más extenso, en segmentos más proximales; en algunos casos, en todo el intestino grueso y en otros, incluso en el intestino delgado. Como consecuencia de la falta de inervación parasimpática, hay ausencia de peristaltismo para impulsar el contenido fecal. El colon proximal al segmento aperistáltico comienza a distenderse e hipertrofiarse al trabajar contra la obstrucción funcional. Esta explicación clásica de la fisiopatología es solo una pequeña parte del problema real que aún desconocemos. Existen factores inmunológicos y bioquímicos que todavía no se han descifrado por completo y esto se observa al tener pacientes histológica y técnicamente bien operados, con problemas de constipación, incluso presentando ECN.

La teoría más aceptada para la ocurrencia de la aganglionosis, es la falla en la migración de los neuroblastos desde la cresta neural hasta las zonas caudales del intestino, los cuales más tarde darán origen a las células ganglionares entéricas. Algunos investigadores, en los últimos años, han planteado como causal de la aganglionosis, una destrucción de estas células ganglionares por mecanismos autoinmunitarios.

Clínica. La presentación clásica en período neonatal ocurre en aproximadamente en un tercio de los pacientes y se caracteriza por: 1. retardo o ausencia de expulsión de meconio (> 24 h), 2. distensión abdominal y 3. vómitos biliosos.

Una forma de debut, especialmente grave, es la enterocolitis neonatal, de comienzo repentino con distensión abdominal, vómitos, diarrea acuosa, fiebre y toxemia, que puede ser rápidamente fatal, y se presenta en el 8% de los RN. En el niño mayor, la enfermedad de Hirschsprung se presenta como constipación crónica. El diagnóstico se confirma con:

- **Enema baritado.** Sin preparación colónica. Se observa, especialmente, en la proyección lateral, un adelgazamiento rectal con una zona de dilatación de forma cónica (la zona de transición) en el extremo distal del intestino proximal dilatado.
- **Manometría anorrectal.** De valor incierto antes de las dos primeras semanas de vida. Más útil en el lactante o niño mayor.
- **Biopsia rectal.** Habitualmente, biopsia por succión, tomada con un dispositivo especial a unos 2, 4 y 6 cm que, sobre la línea pectínea, no requiere sedación ni anestesia. La biopsia quirúrgica de espesor más grueso con anestesia general, está indicada en los casos dudosos de la biopsia por succión o al realizar la colostomía.

La constipación se maneja con irrigación o aseo colónico (*nursing*). Realizado rigurosamente asegura una adecuada descompresión, minimizando el riesgo de enterocolitis. Es más útil cuando el segmento aganglionico es corto. En el RN la conducta hace unos 10 años es el descenso primario, pero ocasionalmente por debutar con ECN o tener asociada una malformación cardíaca mayor como la tetralogía Fallot, se prefiere desobstruir el colon con una colostomía temporal con inervación normal y reparar una vez estabilizado en 1 o 2 tiempos en forma clásica. La operación quirúrgica de descenso, resecando la zona de aganglionosis y descendiendo el intestino normalmente inervado, se efectúa con una anastomosis intestinal, aproximadamente a 1 cm sobre la línea pectínea. Este se considera el tratamiento definitivo. Para realizarlo existen varias técnicas, por lo que en la actualidad se prefiere la técnica de Georgeson (laparoscópica), la técnica endoanal de De La Torre o la técnica de Duhamel, clásica o laparoscópica. Esta operación definitiva se efectúa en la actualidad en forma primaria en el período de RN, si se realiza una colostomía se difiere hasta los 3 a 6 meses.

El pronóstico de los niños afectados de enfermedad de Hirschsprung es generalmente bueno, pero un porcentaje persiste con diferentes molestias con la alimentación y en el tránsito intestinal, incluso ECN. Mientras mayor sea la longitud del segmento aganglionico, peor el pronóstico. Las distintas series de enfermos reportados en la literatura muestran una mortalidad mínima. Los casos neonatales que debutan como enterocolitis tienen mayor mortalidad.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Obstrucción provocada por malformaciones a cualquier nivel del tracto intestinal, desde el píloro hasta el ano. En el RN un vómito bilioso es signo de gravedad y requiere estudio.

Formas de presentación. Entre estas se encuentran:

Extraluminal mecánica:

- Malrotación intestinal con bandas de Ladd.
- Páncreas anular.
- Vólvulo.
- Hernia interna.

Intraluminal mecánica:

- Membrana duodenal.
- Íleo meconial.
- Tapón de meconio

Funcional:

- Enfermedad de Hirschsprung.
- Displasia intestinal.
- Miopatías viscerales
- ECN.
- Gastrosquisis.

El aire ingerido producirá una dilatación intestinal que será mayor mientras más distal sea el defecto, puede llevar a falla ventilatoria por presión y ascenso del diafragma. La acumulación de líquidos y el peristaltismo aumentado conducirán a una peristalsis invertida que causará vómitos inicialmente gástrico-alimentarios y según la altura, luego biliosos y finalmente de retención. El nivel de la obstrucción determinará los desajustes fisiológicos como también el inicio de los síntomas.

Las obstrucciones bajas o distales (atresia ileal, íleo meconial, Hirschsprung) producen alteraciones más graves.

Se debe sospechar en forma clínica en un RN con vómitos biliosos, con o sin distensión abdominal y antecedentes de polihidroamnios. Aspiración gástrica excesiva (más de 20 cm^3) al nacer. Vómitos no biliosos en lesiones preampulares. Si el vómito es bilioso la obstrucción es distal a la ampolla de Vater. Falta de eliminación de meconio (el paso de meconio no excluye la obstrucción). Distensión abdominal, proporcionalmente mayor mientras más distal sea la obstrucción. Si esta es intestinal prolongada o si hay un vólvulo, el RN se observará séptico, en *shock* hipovolémico o con peritonitis. La deshidratación puede ser grave. La instalación de una SNG radio opaca para descomprimir el tubo digestivo, previene la acumulación de más aire y permite localizar el estómago en la Rx. Toracoabdominal en decúbito dorsal AP y con rayo lateral siempre en el RN. La liberación explosiva de aire y material fecal líquido al introducir una sonda rectal o termómetro, sugiere enfermedad de Hirschsprung. En la ECN (enterocolitis necrotizante) el test de sangramiento en deposiciones positivo y el comienzo agudo, con presencia de aire intramural en Rx simple de abdomen (neumatosis intestinal). Causas médicas de íleo incluyen sepsis, ingestión materna de drogas, aumento de presión intracraneana, hipotiroidismo, prematurez.

La Rx abdomen con 2 proyecciones, en decúbito dorsal AP y con rayo lateral, puede ser de gran ayuda, ya que el aire actúa como contraste:

- **Burbuja única**: atresia pilórica (rara).
- **Doble burbuja**: atresia duodenal, páncreas anular, con aire distal; estenosis duodenal, malrotación.
- **Con niveles altos escasos alargados horizontalmente y escaso aire distal**: puede sugerir vólvulo o patrón anormal de aire malrotación.
- **2 o 3 asas dilatadas**: sugiere atresia yeyunal, mientras mayor número de niveles hidroaéreos, más distal la atresia.
- **Múltiples niveles**: sugiere atresia ileal distal o colónica.
- **Con neumatosis intestinal o aire portal**: sugiere ECN.
- **Con neumoperitoneo**: sugiere una perforación del tubo digestivo.

El enema con medio hidrosoluble hiperosmolar, puede ser diagnóstico y terapéutico en microcolon, íleo meconial y tapón de meconio. Debe tenerse cuidado con la hipovolemia secundaria en los RN, por lo que es recomendable dar un bolo de 5 a 10 mL x kg de suero fisiológico antes del examen. El tratamiento es quirúrgico una vez que el RN esté estabilizado. Es urgente solo cuando la obstrucción es consecuencia de un vólvulo intestinal o hay perforación intestinal.

MASAS ABDOMINALES NEONATALES

Las masas o aumentos de volumen intrabdominales pueden originarse o tener relación con cualquier órgano o sistema dentro del abdomen (Tabla 64-2). El sistema más frecuentemente comprometido es el genitourinario. Se pueden presentar como prenatales, como hallazgos en las ecografías obstétricas o posnatales, en el examen físico o incidentales en estudio de imágenes solicitadas por otras causas al RN.

La mayoría de las veces, las masas abdominales neonatales no provocan síntomas específicos. En ocasiones se asocian al proceso patológico del cual son consecuencia, (Ej. hidronefrosis en las obstrucciones del tracto urinario) y en otras oportunidades son la causa (Ej. obstrucción intestinal en una duplicación intestinal). Los tumores malignos son poco frecuentes, representan solo el 2% de todos los tumores pediátricos del RN.

Tabla 64-2. Diagnóstico diferencial de masas abdominales en el RN

Masas de ubicación lateral	Masas de abdomen superior
Riñón multiquístico	Tumor hepático
Hidronefrosis	Hematoma subcapsular hepático
Hemorragia suprarrenal	Quiste de colédoco
Neuroblastoma	Quiste esplénico
Tumor de Wilms	Hematoma esplénico
Trombosis vena renal	
Masas de abdomen medio	**Masas de abdomen inferior**
Quiste ovárico	Vejiga
Quiste mesentérico	Hidrometrocolpos
Íleo meconial	Quiste de uraco
Duplicación intestinal	Teratoma sacrococcígeo

En el examen físico es necesario distinguir las siguientes características de la masa: tamaño, consistencia, movilidad, localización.

- **Las masas abdominales de los flancos dependen del riñón y de la glándula suprarrenal.** En ocasiones el tamaño de la masa es tan grande que ocupa gran parte del abdomen, no pudiendo precisarse su sitio de origen. La consistencia sólida o quística de la masa orientará hacia procesos malignos o benignos, respectivamente, y su movilidad o ausencia de ella, su origen abdominal o retroperitoneal puede ser difícil de determinar con el examen físico, por lo que se debe realizar un estudio de imágenes. La ecografía abdominal es el primer examen solicitado y permite distinguir entre lesiones quísticas y sólidas, la ubicación abdominal y retroabdominal y su relación con las vísceras. Por lo general, se complementa la ecografía con una TC o una RM con contraste iv, lo cual deberá analizarse con el radiólogo y, según el caso, considerando las ventajas y desventajas de cada una, teniendo especial consideración con el contraste usado.
- **Marcadores tumorales:** como el ácido homovalínico, ácido vanidilmandélico y catecolaminas urinarias ante sospecha de un neuroblastoma. La alfafetoproteína y gonadotropina coriónica humana beta, si se sospecha de un hepatoblastoma o un teratoma.

Manejo. La mayor parte de los neonatos con una masa abdominal requerirán cirugía con fines diagnósticos y terapéuticos. Hacen excepción a esto las hemorragias suprarrenales, trombosis de la vena renal, hematomas hepáticos o esplénicos y la vejiga neurogénica.

El tratamiento quirúrgico con extirpación completa es curativo habitualmente para la mayor parte de las masas abdominales en el RN, incluidos tumores de Wilms y neuroblastomas.

ANOMALÍAS VASCULARES

Las anomalías vasculares agrupan un amplio espectro de patologías con múltiples variantes de presentación, desde patologías muy frecuentes como el hemangioma infantil, a varios síndromes y lesiones combinadas que caen en el grupo de enfermedades raras por su baja frecuencia. En 1982 los Dres. Mulliken y Glowsky, las clasifican en dos grupos, tumores y malformaciones, por su comportamiento biológico. Desde entonces se ha avanzado mucho en su estudio y manejo. Se recomienda revisar la clasificación actual de 2014 en www.issva.org.

El 30% de los RN presenta una lesión vascular en el período neonatal. La mayoría no son importantes y desaparecerán con el crecimiento. Pero el 1% y el 4% de los RN, finalmente,

requerirá consultar en algún momento de su etapa pediátrica con un especialista por su anomalía vascular.

En la etapa fetal, las anomalías vasculares frecuentes de detectar en las ecografías prenatales son las malformaciones vasculares de predominio linfático quísticas cervicales, los hemangiomas congénitos, y las malformaciones vasculares combinadas, detectadas habitualmente por su componente linfático. En grandes lesiones de cuello o en otras ubicaciones que puedan llevar a problemas en el parto una RM fetal es recomendable para planificar el lugar de nacimiento, la vía y la necesidad de EXIT.

BIBLIOGRAFÍA

Aguayo P, Ostlie D. Duodenal and intestinal atresia and stenosis. En: Ashcraft's Pediatric Surgery. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2010; 400-15.

Benachi A, Sarnacki S. Prenatal counselling and the role of the paediatric surgeon. Semin Pediatr Surg 2014; 23:240-43.

Dillon PW, Cilley RE. Newborn surgical emergencies. Pediatr Clin North Am 1993; 40:1289-14.

Holschneider A, Hutson J, Peña A *et al.* Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the Treatment of Anorectal Malformations. J Pediatr Surg 2005; 40:1521-26.

ISSVA Classification of Vascular Anomalies. International Society for the Study of Vascular Anomalies 2014. Available at www.issva.org/classification.

Jona J. Advances in neonatal surgery. Pediatr Clin North Am 1998; 45:605-17.

Juang D, Snyder CL. Neonatal bowel obstruction. Surg Clin North Am 2012; 92:685-711.

Kays DW. Surgical conditions of the neonatal intestinal tract. Clin Perinatol 1996; 21:353-75.

Lacher M, Kuebler JF, Dingemann J, Ure BM. Minimal invasive surgery in the newborn: current status and evidence. Semin Pediatr Surg 2014; 23:249-56.

Leape LL. Patient care in pediatric surgery. Boston: Little Brown Patient Care Series, 1987.

Peña A. Imperforate anus and cloacal malformations. En: Ashcraft, Holder TM. Pediatric surgery. Philadephia: WB Saunders, 1993.

Rickham PP, Lister J. IM Irving neonatal surgery. 2nd ed. London: Butterworths, 1978.

Rickham PP. Commentary. Thougths about the past and future of neonatal surgery. J Pediatr Surg 1992; 27:1-6.

Spitz L. Esophageal atresia: past, present, and future. J Pediatric Surg 1996; 31:19.

Spitz L, Coran A. Pediatric surgery. 5th ed. New York: Chapmann & Hall, 1996.

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

J. Kattan S. • A. Zavala B. • M. Luco I.

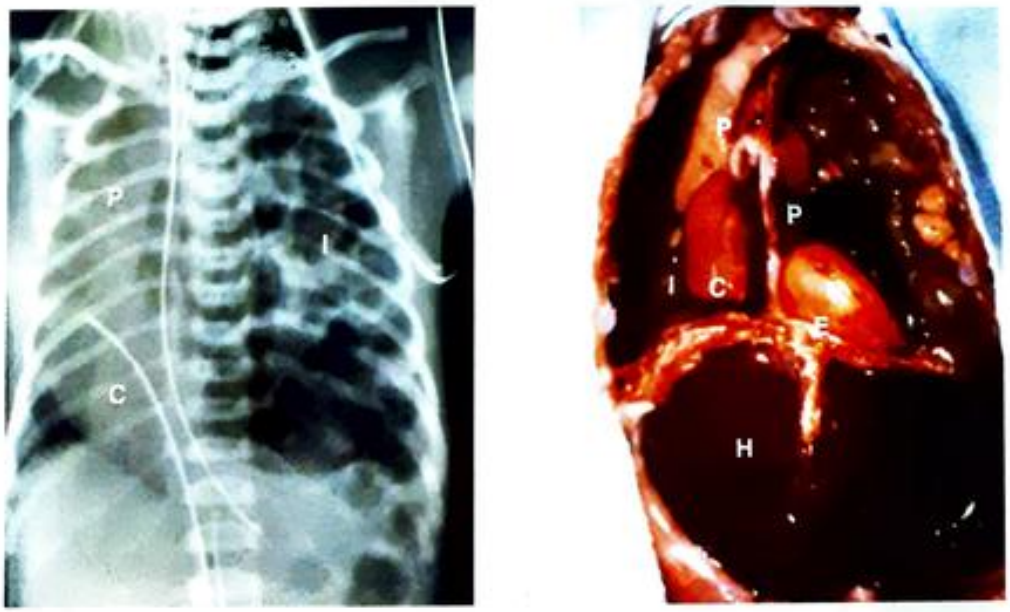
65

La hernia diafragmática congénita (HDC) es un defecto del desarrollo embrionario, producido generalmente por una falla en el cierre normal de los pliegues pleuroperitoneales en la 5ª semana de gestación, lo que conduce a un defecto diafragmático, permitiendo así el ascenso de órganos abdominales a la cavidad torácica. Ocurre con una incidencia aproximada de 1 en 2.200 RN vivos. Cerca del 85% de las HDC es izquierda, el 10% derecha y el 2% bilateral (Figura 65-1). El 95% es tipo Bochdalek (defecto posterolateral) y el 5% de tipo Morgagni (defecto anterior). La hernia anterior (hiatal) también es un tipo de hernia diafragmática. En este capítulo al hablar de HDC nos referiremos a la hernia diafragmática congénita tipo Bochdalek.

En el 60% de los casos de HDC el defecto es único sin otras malformaciones, la sobrevida en este grupo alcanza el 75% y se considera como HDC aislada. El 40% de los RN con HDC presentan malformaciones adicionales (cardíacas 50%, genitourinarias 25%, gastrointestinales 15% y el sistema nervioso central 10%), este tipo de HDC se denomina HDC asociada y su sobrevida alcanza el 15% en este grupo de pacientes. En fetos con HDC que mueren *in utero*, la frecuencia de malformaciones mayores asociadas aumenta aproximadamente al 90%.

La sobrevida global de la HDC varía de centro en centro desde el 40% al 80%. Su morbimortalidad depende del grado de hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar (HPPN) y de la presencia de otros síndromes o malformaciones mayores. Es importante, al analizar la sobrevida, considerar la mortalidad oculta (fetos fallecidos durante el embarazo, incluidos los abortos o los que mueren inmediatamente después de nacer sin diagnóstico o diagnosticados y omitidos), ya que modifica los resultados de frecuencia, sobrevida y da una falsa sensación de una mejor evolución de estos RN.

Figura 65-1. Hernia diafragmática congénita izquierda, defecto posterolateral (tipo Bochdalek). Se observa estómago y asas intestinales ascendidas en el tórax y corazón desplazado a la derecha. P: pulmón; E: estómago; I: intestino; H. hígado



Al depender del minuto de la herniación y del volumen de los órganos en el tórax, este defecto puede alterar severamente el desarrollo pulmonar. Así, su morbimortalidad depende del grado de hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar persistente (HPPN) y de la presencia de otros síndromes o malformaciones mayores.

PATOGENIA

La etiología última de HDC es desconocida y probablemente multifactorial. Existe evidencia que demuestra una alteración de la vía de los retinoides (vitamina A-ácido retinoico) en algunos casos. Además, se asocia a síndromes como Fryns, Fraser, Pierre Robin, Beckwith-Wiedemann, Pentalogía de Cantrell, Simpson-Golabi-Behmel y a alteraciones cromosómicas como deleciones del cromosoma 15 (15q26.1-26.2), trisomías (13, 18, 21, 22), tetrasomía 12p y Turner, entre otros. El riesgo de recurrencia para un próximo embarazo ha sido estimado en el 2% para HDC aisladas y se estima aproximadamente de hasta el 25% para las HDC asociadas a otras malformaciones o síndromes genéticos. La historia clínica de malformaciones congénitas de los padres y especial de malformaciones cardíacas debe tenerse presente.

Los pulmones del RN con HDC presentan disminución de las divisiones bronquiales, de la superficie de intercambio gaseoso, del número, volumen y madurez de alvéolos, además de un aumento del grosor de la pared alveolar y del tejido intersticial. Respecto del surfactante, existen estudios contradictorios que muestran disminución de fosfatidilcolina y SP-A, sin demostrar en forma convincente una deficiencia primaria de surfactante en RN de término con HDC. Existe más clara evidencia de déficit de fosfatidilcolina y SP-A en RN con HDC que requieren ECMO o fallecen. La aparición de HPPN en HDC puede ser explicada por una vasculatura con menor número de ramificaciones arteriales, menor número de arteriolas y capilares periféricos, aumento del grosor de la capa muscular media y adventicia, sumado a un exceso de muscularización periférica, incluso hasta las arteriolas intraacinares. Además, los pulmones de HDC poseen disminución de eNOS, GMPc, BMPR2 y un aumento de endotelina-1 y su receptor ET-A, lo que contribuye a una falla en la disminución normal de la resistencia pulmonar al nacer.

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y FACTORES PRONÓSTICOS

El diagnóstico prenatal se logra en aproximadamente el 60% al 70% de los casos y se basa en el hallazgo de vísceras abdominales en el tórax mediante ecografía (el estómago es lo más fácil de diferenciar, también pueden ayudar las asas intestinales, riñón, hígado y bazo), frecuentemente asociado a desviación del mediastino. En caso de HDC derechas, el diagnóstico antenatal es más difícil debido a que el hígado herniado y el pulmón fetal tienen similar ecogenicidad. En este caso se sospecha una HDC al encontrar una desviación del corazón hacia la izquierda o una imagen sugerente de vesícula biliar

Figura 65-2. Factores pronósticos prenatales para HDC. LHR: relación pulmón-cabeza (lung to head ratio); PPLV: porcentaje predictivo de volumen pulmonar; RM: resonancia magnética; APs: arterias pulmonares; LiTR: relación, hígado/tórax; EG: edad gestacional al diagnóstico prenatal

Modificado de: Harrison MR. UCSF.

en el tórax. En herniaciones significativas se puede encontrar polihidroamnios secundario a compresión esofágica. Además, en casos graves puede aparecer hidrops fetal por compresión cardíaca y de los grandes vasos intratorácicos. La resonancia magnética (RM) fetal se solicita en caso de duda diagnostica o malformaciones asociadas, la cual permite precisar si existe herniación hepática y su porcentaje, y calcular el volumen pulmonar, todo esto de valor pronóstico (Figura 65-2).

La HDC diagnosticada antes de las 25 semanas de gestación y la presencia de hígado como parte del contenido herniario en el tórax indican un peor pronóstico. Si el hígado no está herniado al tórax la sobrevida es cercana al 75% y, por el contrario, la sobrevida baja al 50% cuando existe herniación hepática. Además, la presencia de malformaciones o síndromes asociados condiciona una muy baja sobrevida.

Otro indicador pronóstico útil en HDC izquierdas es el índice ecográfico LHR (*lung to head ratio*/ relación pulmón cabeza), medido entre las 22 y 28 semanas de gestación que establece la gravedad de la hipoplasia pulmonar (Figura 65-2). Valores bajos de LHR indican mayor hipoplasia y peor sobrevida. Cuando el valor de LHR es menor de 1, la sobrevida es cercana al 10% y, por el contrario, si es mayor de 1,4 la sobrevida es cercana al 100%. Por ser este factor solo útil para las hernias izquierdas, medidas entre las 22 y 28 semanas, Jani y cols. desarrollaron el LHR O/E (observado/ esperado) que sirve para HDC de ambos lados y en cualquier edad gestacional, pero su capacidad pronóstica es muy operador dependiente. El porcentaje predictivo de volumen pulmonar (PPLV) se mide con RM y ha mostrado correlacionarse bien con la necesidad de ECMO y sobrevida. Si el PPVL es menor de 15 mL, la necesidad de ECMO es cercana al 100% y la sobrevida no mayor al 40%, y bajo 10 mL la sobrevida es casi cero. Se han reportado muchos indicadores de pronóstico

como el índice de McGoon posnatal y fetal, que mide los diámetros de las arterias pulmonares en relación con la aorta abdominal, también el índice pulsátil de la arteria pulmonar, el índice tiempo aceleración arteria pulmonar/tiempo eyección. Lo que indica que es difícil tener indicadores de pronóstico prenatales muy exactos y reproducibles. En la actualidad, los índices más usados de mal pronóstico son:

1. Hígado arriba y su porcentaje.
2. LHR <1 y LHR O/E <30%.
3. PPLV < 15 mL.
4. La presencia de una cardiopatía congénita grave.

Algo similar ocurre con los puntajes de pronóstico posnatales.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico depende del grado de hipoplasia pulmonar e HPPN. Sus manifestaciones clínicas van desde insuficiencia respiratoria severa al nacer hasta el hallazgo casual de una HDC en la radiografía de tórax a edades mayores (frecuente forma de presentación en HDC anteriores, tipo Morgagni). En general, se manifiesta como síndrome de dificultad respiratoria con polipnea, quejido, retracción torácica, abdomen excavado, excursión respiratoria ausente en el hemitórax comprometido, con murmullo vesicular disminuido, asimétrico o ausente, latido cardíaco desplazado y auscultación de ruidos hidroaéreos en tórax. El diagnóstico se confirma con una radiografía de tórax que muestra asas intestinales y estómago en tórax o velamiento difuso de un hemitórax (frecuente con intubación precoz), con desplazamiento del mediastino. El contenido herniario se puede precisar con una ecografía abdominal y torácica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HDC sigue siendo hoy uno de los retos más difíciles para obstetras, neonatólogos y cirujanos pediatras. Por esta razón, y así lo sugiere la limitada evidencia actual, los mejores resultados se observan cuando los RN con HDC nacen en unidades de alta complejidad, experimentadas en su manejo y con un alto volumen de pacientes (más de 6 a 12 pacientes por año).

Manejo prenatal

Los fetos con HDC pueden ser hoy estratificados en grupos de bajo y alto riesgo, basados en la edad gestacional al minuto del diagnóstico, presencia o ausencia de herniación del hígado y estimación del tamaño pulmonar mediante la relación LHR. Así, los fetos de alto riesgo, con diagnóstico de HDC antes de las 25 semanas de gestación, herniación hepática y LHR < 1,0 o LHR O/E < 25%, tienen extremadamente mal pronóstico pese a conocerse su condición meses antes del parto. Estos largos meses de espera y frustración, observando cómo se produce hipoplasia pulmonar, llevó a la intervención *in utero* de fetos humanos con HDC severa.

Actualmente, se utiliza la estrategia de oclusión traqueal *in utero* mediante un balón traqueal desplegable, el cual es colocado en la tráquea fetal mediante una broncoscopia fetal percutánea. Esta técnica de oclusión traqueal *in utero* ha demostrado acelerar el crecimiento pulmonar y disminuir la muscularización de arteriolas en modelos animales con HDC (aumento de TGF-β2, VEGF, KGF), como también en estudios clínicos. Sin embargo, este protocolo de oclusión traqueal no demostró ser superior al manejo médico posnatal en un primer estudio controlado y randomizado, realizado en la Universidad de California, San Francisco. Alentados por técnicas de oclusión traqueal menos invasivas el grupo europeo ha mantenido la terapia fetal mostrando resultados promisorios, pero el parto prematuro sigue siendo un problema sin solución en este abordaje terapéutico, 30% al 85% presentan el parto con ≤ 35 sem y 15% al 30% con menos de 32 semanas, con toda la morbilidad y mortalidad agregada que esto involucra. Esta terapia se ofrece hoy bajo un nuevo estudio clínico controlado randomizado llamado TOTAL (*Tracheal Occlusion To Accelerate Lung Growth Trial*) en centros de Europa, los EE.UU. y Canadá muy especializados en dos grupos de fetos, un grupo con hipoplasia pulmonar moderada (LHR O/E entre 25% y 35% hígado arriba o abajo, o 35% y 45% con herniación hepática) y otro con hipoplasia severa (LHR O/E < 25% con hígado arriba o abajo). Probablemente, con los resultados de este estudio se podrá reconocer el grupo de pacientes que por la gravedad de su HDC valga la pena correr el riesgo de la prematurez asociada a esta terapia.

Manejo neonatal periparto

Corticoides prenatales. Existe evidencia controversial en modelos animales de HDC que el uso de corticoides prenatales mejora la madurez pulmonar en HDC, aumentando la expresión de algunos factores de crecimiento. El único estudio controlado, con un número insuficiente de pacientes, no demostró beneficios. Considerar el uso máximo de un curso de corticoide prenatal, especialmente ante el riesgo de parto prematuro.

Parto. A las 38 a 39 semanas de gestación, en centros de alta complejidad que manejen alto volumen de pacientes y que cuenten con ventilación convencional, de alta frecuencia, óxido nítrico, cardiólogo infantil y ecocardiografía de urgencia. Además, debe existir coordinación con un centro que cuente con oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). Considerar que a mayor peso de nacimiento, mejor es la sobrevida. No hay razón para pensar que vía alta sea mejor que la vía vaginal, sin embargo, hay dos estudios retrospectivos que muestran mejor sobrevida en pacientes nacidos por cesárea. Esto podría deberse a la presencia de equipo con experiencia y multidisciplinario a la hora de nacimiento del paciente, más que a la vía del parto misma.

Manejo posparto inmediato

Intubación endotraqueal inmediata, evitando la ventilación con mascarilla y bolsa, la cual puede distender el estómago y el intestino, empeorando la función pulmonar.

- Usar presiones gentiles y titular oxígeno según necesidad con objetivos de saturación preductales bajos durante los primeros minutos (≈80%).
- **Sedación precoz** con morfina o fentanyl.
- Sonda nasogástrica doble lumen a aspiración continua suave (sonda Replogle®).
- Línea arterial umbilical o radial derecha para monitoreo hemodinámico y de gases arteriales.
- Catéter venoso umbilical doble lumen para apoyo hemodinámico con drogas vasoactivas (DVA).
- Evaluación hemodinámica y cardíaca precoz para evaluar posible cardiopatía congénita asociada, función miocárdica y grado de HPPN. Monitoreo de saturación arterial pre y posductal.
- Poner en alerta a cirujanos pediatras.

Manejo en unidad de cuidados intensivos

Surfactante. No existe evidencia que apoye su uso en forma profiláctica. Solo considerarlo de rescate en caso de evidencia de déficit de surfactante o prematurez asociada.

Ventilación mecánica convencional (VMC). Mínimo barovolutrauma.

- En lo posible, permitir ventilación espontánea.
- Frecuencias respiratorias altas con presiones bajas de ventilación, PIP < 25 cmH_2O y TI cortos.
- PEEP bajos de 2 a 4 cmH_2O.
- Definir hipoxemia por saturación o PaO_2 preductal.
- Corrección lenta de hipoxemia e hipercarbia en primeras horas de vida.
- Tolerar $PaCO_2$ alta; 45 a 65 mmHg, pH 7,30 a 7,45; PaO_2 preductal 50 a 80 mmHg.
- Evitar el exceso de fluidos y sodio, porque empeora la función pulmonar.
- Sedación suave (fentanyl o morfina en infusión), evitar parálisis porque provoca disminución del volumen corriente y la distensibilidad pulmonar.
- Presiones bajas (PIM y PEEP) después de la cirugía.

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO). Recientemente, Snock y cols., por el *CDH EURO Consortium*, reportaron la superioridad de la VMC por sobre la VAFO en el manejo inicial ventilatorio en el primer estudio clínico controlado randomizado multicéntrico. En casos graves que no responden al soporte habitual (IO > 20, PIM > 25) o en HDC con hipoplasia pulmonar severa, se puede utilizar VAFO para mantener oxigenación adecuada y disminuir el volutrauma. Si no responde a esta terapia (IO > 20), considerar eventual traslado a un centro que cuente con ECMO.

Óxido nítrico inhalatorio (NOi). En pacientes que no mejoran su oxigenación pese a los pasos anteriores (IO > 20) o que presentan una HPPN con un componente reactivo, se debe realizar una prueba con NOi y prepararse para un eventual traslado a un centro ECMO. El subgrupo de pacientes con HPPN secundaria a HDC es el que peor responde a NOi. El NOi mejora la oxigenación en HDC, en forma transitoria, lo que permite el traslado a un centro ECMO, pero no reduce la mortalidad o necesidad de ECMO. El uso más prolongado de NOi a dosis bajas, como remodelador de la vasculatura pulmonar, se encuentra aún en evaluación.

Otros vasodilatadores. El uso de otros vasodilatadores pulmonares como sildenafil oral e iv, prostaciclinas (iloprost) iv e inhalatorias, no han sido suficientemente evaluados. Solo existen reportes clínicos no controlados a corto plazo que demuestran una mejoría transitoria en la oxigenación, por lo que se requiere de estudios controlados con seguimiento para evaluar su eficacia y seguridad en RN con HDC. Estudios clínicos pequeños sugieren que sildenafil puede mejorar el gasto cardíaco al disminuir la HPPN y que se disminuye la cantidad de NOi. Este también pudiera tener un rol en el aumento de la angiogénesis pulmonar a través del aumento de GMPc y VEGF, tanto en el período posnatal como en el prenatal, lo que es hoy estudiado activamente.

Manejo hemodinámico. Muchos pacientes presentan precozmente falla hemodinámica grave e HPPN suprasistémica, por lo que es fundamental el monitoreo hemodinámico invasivo y de gases arteriales. Dado que existe escasa evidencia sobre la utilidad de las DVA y cuál sería la mejor, es muy importante monitorizar la perfusión, diuresis y nivel de ácido láctico para evitar el deterioro en la microcirculación y un mayor consumo de oxígeno a causa del uso indiscriminado de altas dosis de DVA. De preferencia se utiliza la combinación de dopamina/dobutamina en pacientes menos graves, y dosis bajas de epinefrina junto a milrinona en los más graves. Patel y cols. demostraron en un pequeño estudio observacional que la milrinona en RN con HDC mejora el gasto cardíaco derecho. Un cortisol sanguíneo bajo 15 µg/dL se ha relacionado con mayor gravedad hemodinámica y respiratoria, por lo que el uso de hidrocortisona iv podría mejorar la hemodinamia, lo que requiere de más estudios clínicos.

ECMO. Esta terapia es utilizada entre el 20% y 40% de los pacientes con HDC que no responden a los pasos anteriores o que presentan complicaciones como injuria pulmonar, neumotórax, sepsis, etc. Existe evidencia en estudios randomizados controlados de la disminución de la mortalidad precoz utilizando ECMO, sin embargo, solo demostración de una menor mortalidad a largo plazo en revisiones retrospectivas.

Con un índice de oxigenación (IO) > 20 consistente se debe considerar el traslado a un centro ECMO neonatal. La ECMO se indica en pacientes con HDC, que pese a la terapia máxima, presentan uno de los siguientes criterios:

- Saturación preductal < 85% o saturación posductal < 70%
- PaO_2 < 40 mmHg preductal o IO ≥ 35 a 40 por 4 horas, a pesar de terapia máxima
- Aumento $PaCO_2$ y acidosis respiratoria con pH < 7,15 pese a terapia máxima

- Entrega inadecuada de O_2 con acidosis metabólica medida por láctico ≥ 5 mmol/L y pH < 7,15
- Hipotensión sistémica, resistente a fluidos e inótropos, que lleva a diuresis < 0,5 mL/kg/h por 12 a 24 h

En esta patología es muy importante el contar con evidencia de reversibilidad de su condición pulmonar (al menos un gas previo con PaO_2 preductal > 60 mmHg o saturación preductal > 85% a 90% y $PaCO_2$ < 60 mmHg). Además, no deben tener contraindicaciones para ECMO como prematurez < 34 semanas, ventilación mecánica agresiva por más de 10 a 14 días o evidencia de injuria pulmonar severa, u otras malformaciones mayores, síndromes letales o evidencia de daño neurológico grave (hemorragia mayor o infarto cerebral). Se puede considerar el uso de ECMO para lograr estabilidad antes o después de la cirugía de HDC.

Desde el inicio del programa ECMO en la PUC hasta hoy (2003-2016) hemos tratado 204 RN con HDC, de los cuales el 43% han requerido ECMO (Figuras 65-3 y 65-4). Esta experiencia inicial en 13 años muestra una sobrevida global para HDC del 73%, con una sobrevida post ECMO al alta del 67% (Capítulo 45: *Oxigenación con membrana extracorpórea*).

Corrección quirúrgica. Se debe considerar que una vez estabilizado el paciente desde el punto de vista hemodinámica y respiratorio, no existen valores normados internacionalmente para esta decisión. Lo esperable es una disminución significativa de la resistencia vascular pulmonar (ecocardiografía

Figura 65-3. Sobrevida post ECMO al alta en distintos centros el mundo.

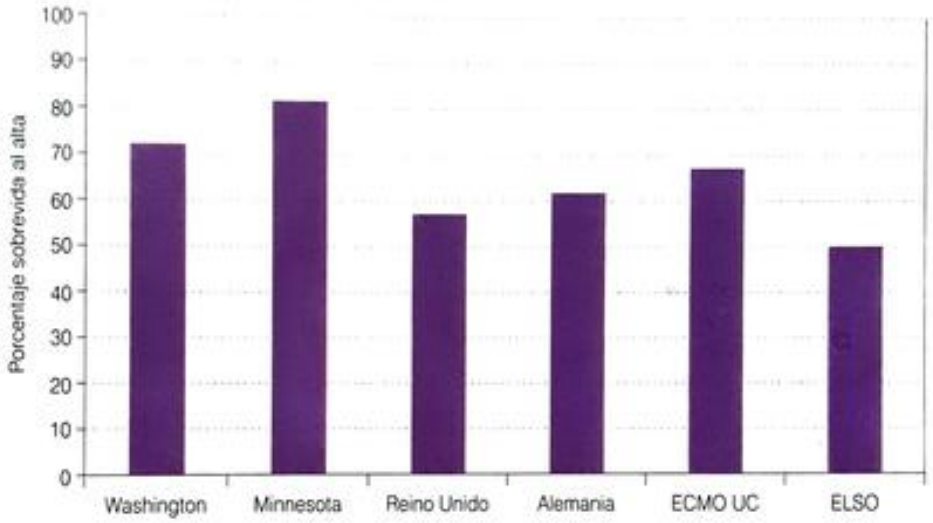
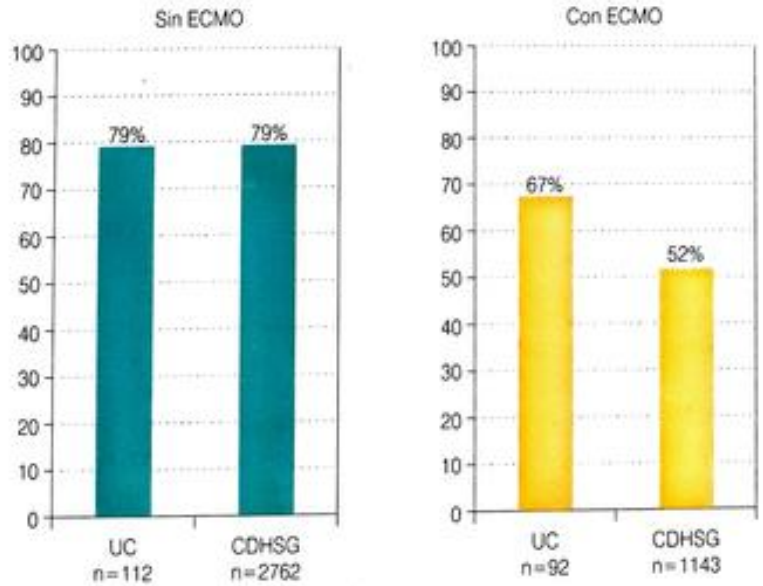


Figura 65-4. Sobrevida en recién nacidos con HDC registrados a la asociación internacional CDH Study Group, CDHSG (Grupo de Estudio HDC), comparado con los resultados de la P. Universidad Católica (UC), en los pacientes que requirieron o no ECMO.



con medición de la relación presión de la arteria pulmonar/presión arterial sistémica la cual debiese ser menor de 0,5) con una saturación preductal del 85% al 95%, con FiO_2 de máximo 50%, con parámetros ventilatorios convencionales bajos, con apoyo inotrópico mínimo y ojalá IO ≤ 10. En general, no antes de las primeras 24 horas de vida, habitualmente entre el día 2 y 7 de vida.

La cirugía se realiza por vía abdominal o torácica, en forma abierta clásica o por laparoscopía o toracoscopía según las condiciones clínicas del paciente. Sus etapas son: confirmación diagnóstica, reducir todo el contenido visceral del tórax, no manipular en exceso las asas (siempre existirá una malrotación, no debe liberarse salvo que exista una obstrucción clara), ver si existe saco y retirarlo si está presente, no tratar de ver el pulmón ni ver cuánto se insufla (solo se consigue dañarlo con estas maniobras), identificar los bordes del diafragma y cerrar el defecto (frenorrafia primaria sin tensión), si no se puede por lo amplio o queda con tensión se prefiere el uso de malla sintética (Proceed®, Gore-tex® [PTFEe] de 1mm de espesor, o flap muscular). Las mallas biológicas aún no tienen la tecnología suficiente para esta patología, sin embargo, el uso de nanotecnología, células madres y matrices extracelulares específicas para desarrollo diafragmático puede que nos lleva a ellas en un futuro cercano. No utilizar drenaje pleural en el postoperatorio, solo dejamos drenaje cuando se operan en ECMO para evitar instalarlos con el paciente anticoagulado. En estos casos el drenaje se deja cerrado para ser utilizado solo de ser necesario. El cirujano debe establecer qué tipo de defecto presenta el RN de acuerdo con la clasificación del *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group*, ya que esta clasificación tiene capacidad pronóstica. Es normal observar una imagen de aire en el postoperatorio, simulando un neumotórax a tensión, en el hemitórax ipsilateral a la HDC con desviación del mediastino. Esta imagen es el espacio dejado al reducir las vísceras y será reemplazado paulatinamente por líquido y el pulmón. La imagen de desviación del mediastino demorara algunos días en centrarse. Si la desviación aumenta debe descartarse un neumotórax o un quilotórax a tensión, si es líquido.

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Al igual que se han estudiado los factores pronósticos prenatales (LHR, edad gestacional al diagnóstico y herniación hepática), se han investigado numerosos factores pronósticos en los primeros minutos de vida, resultando como mejores predictores de sobrevida el peso, la edad gestacional al nacer, el Apgar a los 5 minutos, grado de hipertensión pulmonar a la ecocardiografía precoz y la diferencia entre PaO_2 máxima y PCO_2 máxima (PaO_2 máx - PCO_2 máx). El 2014 se reportó un índice pronóstico llamado "Pronóstico de Sobrevida por Puntaje Posnatal" de la base de datos del *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group*. Es muy sencillo de aplicar y presenta una buena relación en cuanto a riesgo y necesidad de derivación a un centro de alta complejidad, cuando no existe diagnóstico prenatal. Su gran utilidad es que puede ser calculado inmediatamente al nacer.

Después de las primeras semanas, la persistencia de una presión de arteria pulmonar igual o por sobre la presión sistémica por más de 6 semanas ha sido relacionada con muy baja sobrevida. Como comentamos previamente, algunos estudios clínicos le dan valor pronóstico al tamaño de las arterias pulmonares medido a través del índice ecocardiográfico de McGoon posnatal, el cual se obtiene de la relación de los diámetros de las arterias pulmonares con el de la aorta descendente. Cuando este índice es menor de 1,25 se asocia a peor pronóstico, especialmente cuando se suma con un menor peso de nacimiento (McGoon < 1,25 y peso < 2.750; mortalidad cercana al 80%).

Debido a las nuevas terapias disponibles la sobrevida de RN con HDC ha aumentado en los últimos años en centros de alta complejidad, con cifras cercanas al 80%. Como consecuencia, están sobreviviendo RN más graves, con el consiguiente aumento de morbilidades pulmonares y extrapulmonares. Por este motivo es de vital importancia el seguimiento de estos pacientes con el objetivo de no subestimar complicaciones futuras. El seguimiento ha demostrado asociación con patologías pulmonares, retraso del desarrollo psicomotor, mal incremento ponderal, reflujo gastroesofágico (45% al 89%), pérdida auditiva tardía (28%), reherniación (22%), y anormalidades musculoesqueléticas (10% al 27%). El 60% de los sobrevivientes requiere broncodilatadores durante el primer año de vida y el 22% presenta enfermedad crónica pulmonar a los 2 años; sin embargo, a largo plazo el 80% se siente sano. Un tercio de los sobrevivientes requiere alimentación por gastrostomía por mal incremento ponderal y/o aversión oral. Un tercio de los sobrevivientes presenta retraso psicomotor leve o moderado, y el 19% de los RN que estuvieron en ECMO por HDC presenta secuelas neurológicas significativas. Gran parte del déficit neurológico sería secundario a la gravedad de la enfermedad de base y estaría en directa relación con el tamaño del defecto diafragmático y la utilización de un parche para su reparación. La presencia de retraso motor temprano no predice discapacidad a futuro y este mejora con el tiempo y una rehabilitación oportuna. Este grupo de pacientes requiere de seguimiento periódico multidisciplinario a largo plazo para evaluar cuidadosamente las intervenciones necesarias y minimizar sus morbilidades.

FUTURO

Hay investigación en HDC en diferentes campos como la genética y existe un grupo internacional liderado por la Universidad Columbia, EE. UU. (DHREAMS), que recolecta muestras de tejido para estudio genético, lo que permitirá avanzar en el origen, prevención y tal vez tratamiento de estos pacientes y sus familias. Existe mucha investigación en crecimiento pulmonar a partir de la terapia fetal, hoy el estudio de diferentes microRNA y en especial el miR-200b muestra resultados interesantes. A nivel del diafragma y pulmón existen trabajos en matrices extracelulares, células madres y nanotecnología que muestran promisorios avances. A nivel tecnológico se trabaja en nuevos equipos y circuitos de ECMO

que no requieren anticoagulación y úteros artificiales para el manejo de pacientes prematuros que puede ser un excelente complemento de la terapia fetal. El perflurocarbono como medio de ventilación aún no muestra un real uso clínico. El helio utilizado y descrito hace 70 años para el asma aparece como un apoyo al soporte ventilatorio, pero aún debe evaluarse su real beneficio. Uno de los grandes desafíos es el manejo de pacientes que sobreviven y presentan secuelas o morbilidades, las que deben manejarse por grupos multidisciplinarios en clínicas especializadas, preocupándose especialmente de la transición y traspaso a la medicina de adultos, la que conoce poco aún de esta desafiante patología.

BIBLIOGRAFÍA

Casaccia G, Crescenzi F, Dotta A *et al.* Birth weight and McGoon Index predict mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2006; 41:25-28.

DeKoninc, P, Toelen J, Roubliova X. The use of human amniotic fluid stem cells as an adjunct to promote pulmonary development in a rabbit model for congenital diaphragmatic hernia. Prenatal Diagnosis 2015; 35: 833-40.

Deprest J, Brady P, Nicolaides K *et al.* Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. Semin Fetal Neonatal Med 2014; 19(6):338-48.

Desai, AA, Amita A, Ostlie DJ. Optimal timing of congenital diaphragmatic hernia repair in infants on extracorporeal membrane oxygenation. Semin Pediatr Surg 2015; 24: 17-19.

Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2004; 39:307-12.

Greer JJ, Babiuk RP, Thebaud B. Etiology of congenital diaphragmatic hernia: the retinoid hypothesis. Pediatr Res 2003; 53:726-30.

Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB *et al.* A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. N Engl J Med 2003; 349:1916-24.

Jani JC, Peralta CFA, Nicolaides KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 39(1):2-6.

Kattan J. Hernia diafragmática congénita: frontera entre ciencia básica y clínica. Rev Chil Pediatr 2002; 73:229-38.

Kattan J, González A, Céspedes C *et al.* Pulmonary vascular development is delayed in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia (CDH) in fetal rats. Pediatr Res 2004; 55:502A.

Kattan J, Godoy L, Zavala A *et al.* Improvement of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia in recent years: effect of ECMO availability and associated factors. Pediatr Surg Int 2010; 26(7):671-76.

Kattan J, González A, Becker P *et al.* "Survival of newborn infants with severe respiratory failure before and after establishing an ECMO program" Pediatr Crit Care Med 2013; 14(9):876-83. *Comentado en Editorial Pediatr Crit Care Med por Keller RL y Steinhorn RH. "Extracorporeal membrane oxygenation in resource-limited countries".

Kattan J, Céspedes C, González A, Vio CP. Sildenafil stimulates and dexamethasone inhibits pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia rat lungs. Neonatology 2014; 106(1):74-80.

Keller RL, Hamrick SE, Kitterman JA *et al.* Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Crit Care Med 2004; 5:184-87.

Khan PA, Cloutier M, Piedbocuf B. Tracheal occlusion: A review of obstructing fetal lungs to make them grow and mature. Am J Genet C Semin Med Genet 2007; 145:125-38.

Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM. Congenital diaphragmatic hernia: A systematic review and summary of best-evidence practice strategies. J Perinatol 2007; 27:535-49.

Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia: Where and what is the evidence? Semin Pediatr Surg 2014; 23:278-82.

Luong C, Rey-Perra J, Vadivel A *et al.* Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. Circulation 2011; 123:2120-31.

Marini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review of the evidence. Eur J Pediatr Surg 2006; 16:385-91.

Murthy V *et al.* Neuromuscular blockade and lung function during resuscitation of Infants with congenital diaphragmatic hernia. Neonatology 2013; 103, (2):112-17.

The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 1997; 99:838-45.

Noori S, Friedlich P, Wong P *et al.* Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. Neonatology 2007; 91:92-100.

Pereira-Terra P, Deprest JA, Kholdebarin R. Unique tracheal fluid microRNA signature predicts response to FETO in patients with congenital diaphragmatic hernia. Ann Surg 2015;? 0:1-11.

Roubliova XI, Verbeken EK Wu J *et al.* Effect of tracheal occlusion on peripheric pulmonary vessel muscularization in a fetal rabbit model for con- genital diaphragmatic hernia. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:830-36.

Schultz CM, DiGeronimo RJ, Yoder BA. Congenital diaphragmatic hernia: A simplified postnatal predictor of outcome. J Pediatr Surg 2007; 42:510-16.

Slavotinek AM. The genetics of congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol 2005; 29:77-85.

Sokol J, Shimizu N, Bohn D *et al.* Fetal pulmonary artery diameter measurements as a predictor of morbidity in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: A prospective study. Am J Obstet Gynecol 2006; 195:470-77.

Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J *et al;* CDH EURO Consortium. Conventional mechanical ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for congenital diaphragmatic hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). Ann Surg 2016; 263(5):867-74.

Vuletin JF, Lim FY, Cnota J *et al.* Prenatal pulmonary hypertension index: novel prenatal predictor of severe postnatal pulmonary artery hypertension in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2010; 45(4):703-8.

West SD, Wilson JM. Follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol 2005; 29:129-33.

Wynn J *et al.* Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. J Pediatr 2013; 30; 1-7.

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

D. Masoli L. • J. Fabres B.

66

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un síndrome de etiología multifactorial, caracterizado por sepsis de foco intestinal, con necrosis de coagulación de la mucosa superficial, de extensión variable, que puede progresar a la necrosis transmural con perforación intestinal única o múltiple y peritonitis secundaria en los casos más severos. Afecta principalmente el íleon y el colon, pero puede extenderse del estómago al recto.

INCIDENCIA

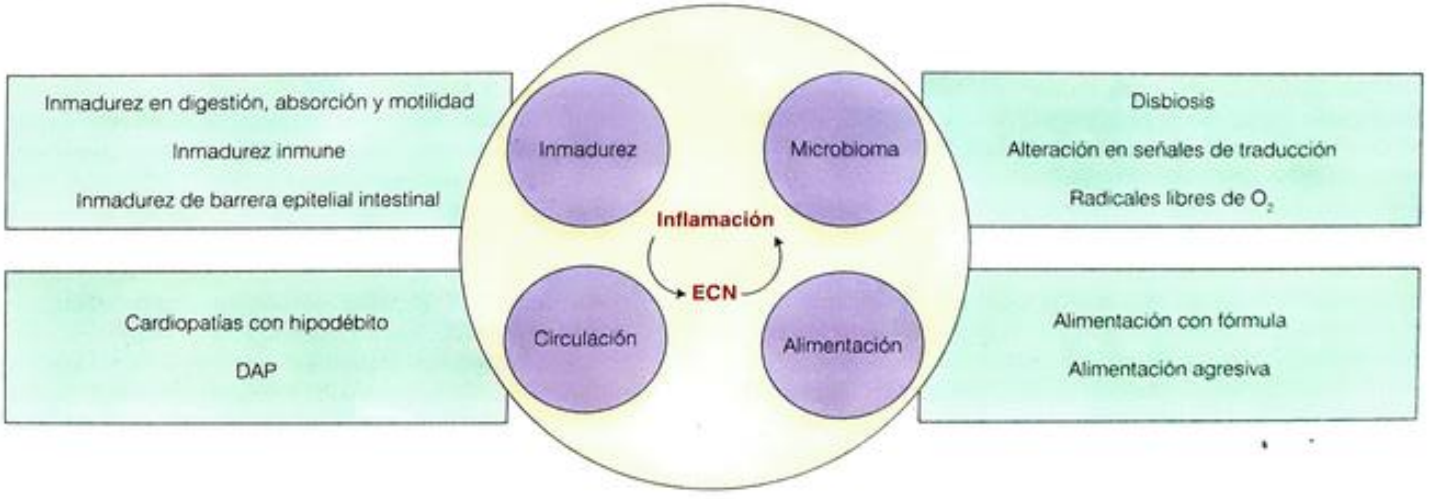
Es la principal emergencia quirúrgica del período neonatal. Respecto de las series publicadas, la incidencia de ECN varía entre el 1% y el 5% de los RN hospitalizados, y entre el 3% y el 12% de los menores de 1.500 g. En la Red Neonatal Neocosur, cuya base de datos de niños de hasta 1.500 g data desde el año 2001, la incidencia de ECN es del 10,5%. Su frecuencia está inversamente relacionada con la edad gestacional (EG) y el peso de nacimiento (PN), siendo variable entre distintos centros. Se presenta con mayor frecuencia entre el 4to y 10mo día de vida, pero puede hacerlo desde el primer día hasta varias semanas después del nacimiento; a menor PN tiende a manifestarse más tardíamente. Tiene una alta letalidad, muy variable según el estado que alcanza la enfermedad y las series reportadas (10% al 70%), siendo mayor a menor PN, menor EG, sexo masculino, raza negra, mayor severidad de ECN y mayor extensión del compromiso intestinal.

ETIOPATOGENIA

La Figura 66-1 muestra un esquema de la etiopatogenia.

La ECN se ha asociado con numerosos factores de riesgo, siendo el más constante la prematurez. Si un RN de término presenta ECN es probable que esté asociado a otra morbilidad como enfermedad de Hirschprung, el antecedente de una exanguinotransfusión, una cardiopatía congénita cianótica, trombofilias, entre otras. Además de la prematurez, que se relaciona con inmadurez intestinal, se observan factores de riesgo relacionados con la perfusión intestinal, la colonización bacteriana alterada y las prácticas alimentarias.

Figura 66-1. Etiopatogenia de la ECN.



La inmadurez, tanto del tracto gastrointestinal, como inmadurez circulatoria e inmunológica, es un elemento básico sobre el cual la colonización intestinal y el sustrato alimentario interactúan complejamente, predisponiendo a la injuria de la mucosa y a una cascada de mediadores inflamatorios que acentúan el daño. La isquemia intestinal se evidencia en la presencia histopatológica de infiltración de células inflamatorias, edema de la mucosa, ulceración y necrosis de coagulación. Sin embargo, no es claro que el evento isquémico sea el iniciador o el resultado de la injuria intestinal. Aunque la fisiopatología de la ECN no ha sido completamente elucidada, los pacientes con ECN presentan aumento del factor de necrosis tumoral, las citocinas/interleucinas (IL6, IL8, IL10), los eicosanoides, incluyendo tromboxanos, el factor activador plaquetario (PAF) y el factor de crecimiento epidérmico, por lo cual se plantea tendrían un papel al influenciar la irrigación regional, permeabilidad capilar y migración de leucocitos. Por otro lado, se observa inhibición en la producción de óxido nítrico y disminución de los linfocitos C-KIT. Todas estas alteraciones pueden contribuir al daño tisular final característico de los pacientes con ECN.

Inmadurez intestinal:

- Respuesta paradojal a la alimentación con disminución de la motilidad y distensión abdominal, lo que favorece la isquemia.
- Poca acidez gástrica y baja actividad proteolítica.
- Limitada respuesta hiperémica mesentérica a la alimentación.
- *Pool* de sales biliares disminuidas, lo que dificulta la absorción de las grasas, especialmente las saturadas.
- Insuficiente mucina por menor número de células Globex, con mayor adherencia microbiana al epitelio.
- Capacidad limitada del colon para reabsorber agua y electrólitos.
- Permeabilidad a macromoléculas.
- Bajos niveles de IgA intestinal, de lisozima y de defensina 5 por menor número de células de Paneth que juegan un papel protector frente a la invasión bacteriana.

Isquemia intestinal:

- La asfixia y el *shock* producen isquemia intestinal y deben considerarse factores de riesgo para la ECN.
- El *ductus* arterioso con "robo" diastólico disminuye el flujo en diástole de todo el territorio posductal. Además, el tratamiento farmacológico con indometacina puede producir perforación intestinal. El riesgo es mayor en menores de 28 semanas y especialmente si se asocian corticoides e indometacina precoz. Estas perforaciones únicas constituyen, para algunos, entidades fisiopatológicamente distintas a la ECN, pese a que clínicamente y radiológicamente puedan presentarse en forma similar. Pueden darse ante uso de los fármacos mencionados, con el hallazgo aislado de una perforación e indemnidad del resto del intestino. En otros casos, las perforaciones únicas se dan en el contexto de una ECN clásica, con compromiso intestinal con necrosis en parche.
- Poliglobulia con hiperviscosidad.
- Cardiopatías congénitas con hipodébito.
- La exanguinotransfusión es un potencial factor de alteraciones del flujo intestinal. Durante el procedimiento se producen variaciones de la presión arterial y de la perfusión. El catéter colocado en la vena umbilical altera el retorno venoso intestinal, especialmente cuando el extremo distal queda localizado en el hígado o en el seno de la vena porta.
- El cateterismo umbilical arterial ha sido asociado con ECN, pero estudios controlados no lo han confirmado.
- El enfriamiento puede provocar isquemia intestinal por vasoconstricción.
- El consumo prenatal de cocaína, que produce vasoconstricción de variados territorios, es un factor de riesgo de ECN.

Relación con transfusiones. Diversos estudios han demostrado una relación temporal entre las transfusiones de glóbulos rojos y ECN, especialmente en pacientes de menor EG, mayor edad posnatal y que han requerido mayor soporte de cuidados intensivos. Algunos autores le han llamado "injuria intestinal aguda relacionada a transfusión" (TRAGI, de su sigla en inglés). Si bien se han descrito posibles mecanismos fisiopatológicos que explican esta asociación, aún existe controversia en cuanto a una clara relación causal.

Colonización del intestino con gérmenes patógenos. La presentación en brotes, el aislamiento de microorganismos patógenos en la deposición, hemocultivos y el curso clínico séptico o inflamatorio de los niños con ECN, apoyan la participación de los gérmenes en la etiopatogenia. Hay evidencia de que el aire en la pared intestinal, denominado neumatosis intestinal, es producido por bacterias. Gran variedad de microorganismos han sido asociados a ECN: *Klebsiella*, E. *coli*, gérmenes anaeróbicos, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Coronavirus*, *enterovirus* y *Rotavirus*, pero frecuentemente no se logra aislar un germen.

Prácticas alimentarias:

- La enterocolitis generalmente se presenta en **niños que han sido alimentados**, pero el ayuno prolongado no disminuye el riesgo de ECN.
- **Alimentación con leche humana** (LH). La leche materna contiene factores que incrementan la maduración, provee factores de inmunidad pasiva tales como IgA y macrófagos, y no específicos tales como lactoferrina y lisozimas. Al favorecer el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos, se inhibe el crecimiento de enteropatógenos. Además, posee acetilhidrolasa que neutralizaría la actividad del PAF. Los casos de ECN en niños alimentados con leche materna tienden a ser menos severos que los de aquellos alimentados con fórmulas. Diversos estudios controlados, randomizados, han querido demostrar el efecto de la LH donada versus fórmula en la incidencia de ECN. Un metaanálisis de 5 de ellos demostró que niños

prematuros alimentados con LH donada tuvieron una incidencia de ECN menor a la mitad en comparación con niños alimentados con fórmula (NND - número necesario para dañar: 33). La evidencia anterior apoya fuertemente el uso de leche materna como medida de prevención de ECN. La evidencia muestra que a mayor porcentaje de leche materna, mayor protección.

- Con respecto del uso de aporte enteral trófico o mínimo, la evidencia actual muestra que es una práctica segura y una buena alternativa a la "no alimentación". Pese a esto, los estudios no han demostrado que la nutrición trófica mejore la tolerancia alimentaria ni reduzca la incidencia de ECN.
  El agregado de fortificante a la leche materna mejora el crecimiento de los niños prematuros comparado con la leche sin fortificar. Un estudio que randomizó niños a recibir leche materna con fortificante con base en LH demostró una reducción significativa en la incidencia de ECN médica (50%) y una reducción aún más importante en la incidencia de ECN quirúrgica (90%), al comparar con el fortificante bovino habitual.
- Las **fórmulas lácteas hiperosmolares**, que ya no son utilizadas, se asociaron con riesgo de ECN. Hoy en día, la recomendación es mantener una osmolaridad bajo 400 mOsm/L.
- Con respecto del inicio de **nutrición enteral**, la evidencia actual muestra resultados poco claros. Puede decirse que el avance precoz de la nutrición enteral, poco después de nacer, parece seguro y es una buena alternativa a la mantención de estímulo trófico en prematuros estables de MBPN. Una revisión sistemática de Cochrane de 5 estudios randomizados demostró que la introducción tardía de alimentación progresiva (después de 5 a 7 días de estímulo trófico), no reduce el riesgo de ECN y, por otra parte, retrasa el alcanzar un aporte enteral completo.
- **Velocidad de progresión en la nutrición enteral**: un metaanálisis de 4 estudios controlados randomizados evaluó el efecto del avance lento (15 a 20 mL/kg/día) versus rápido (30 a 35 mL/kg/día). No se encontró diferencia en la incidencia de ECN ni en mortalidad. Nuevamente, aquellos niños alimentados más lentamente, demoraron más en alcanzar aportes completos. Parece ser que estas distintas estrategias serían seguras en prematuros no tan extremos y estables. Por otra parte, en prematuros más extremos e inestables una práctica alimentaria más "conservadora" puede resultar más segura.
- La preocupación por el **volumen de aporte** parece ser especialmente importante en prematuros extremos, con restricción de crecimiento intrauterino severo y en RN con hiperviscosidad por poliglobulia.
- **Protocolos nutricionales estandarizados**. Si bien no existe evidencia categórica con respecto de las prácticas nutricionales, como se explicó anteriormente, lo que parece tener mayor efecto en reducir la incidencia de ECN es la utilización de un régimen de alimentación estandarizado. Una revisión sistemática de 6 estudios observacionales demostró una reducción en la incidencia de ECN del 87% con esta estrategia.
- **Aporte continuo versus bolos**. Pese a que la alimentación en bolos parece ser más fisiológica en términos de facilitar la secreción hormonal gastrointestinal, una revisión sistemática en Cochrane muestra que no existen diferencias en la incidencia de ECN, tiempo en alcanzar aporte enteral completo ni crecimiento entre estas prácticas clínicas.
- **Intolerancia alimentaria**. No existe, hoy en día, una definición basada en la evidencia de lo que significa "intolerancia alimentaria". Para la mayoría de los clínicos, es una combinación de un aumento en el volumen de los residuos gástricos, o residuos "patológicos" (biliosos o sanguinolentos), distensión abdominal, etc. Un incremento súbito en el volumen de los residuos gástricos, o volúmenes mayores a 3,5 mL o mayores a 1/3 del volumen indicado, se asocia con una mayor incidencia de ECN. No existe evidencia de que el color de los residuos o su naturaleza (mucosos versus claros) tengan relación con la incidencia de ECN. La distensión abdominal o asas visibles pueden ser un hallazgo normal en prematuros extremos que están en CPAP y no pueden considerarse como únicos indicadores de ECN. El retraso en el avance o la suspensión del aporte enteral basado en los residuos gástricos o distensión abdominal en ausencia de otros signos de ECN no ha demostrado reducir la incidencia de esta patología. Dado todo lo anterior, en un niño estable con evidencia de "intolerancia alimentaria" en ausencia de otros signos de ECN, la conducta de aportar alimentación trófica es una buena alternativa, mientras se re-evalúa frecuentemente al paciente.

En resumen, en la etiología y la patogénesis de la ECN participan múltiples factores, pero los mecanismos específicos no están completamente claros y pueden variar caso a caso. Diferentes modelos apuntan a un complejo balance entre activación exagerada de fenómenos inflamatorios e insuficiente inflamación, dejando la mucosa vulnerable a un crecimiento bacteriano descontrolado; ambos fenómenos podrían darse en diferentes estados de la patogénesis. La susceptibilidad individual estaría modulada genéticamente a través de la expresión de receptores de patrones de reconocimiento que transmiten señales de los complejos microbianos asociados que activan el NF-kB liberándolo de su inhibidor (IkB) e induciendo transcripción de genes proinflamatorios y antiapoptóticos.

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la enfermedad tiene una tríada característica que consiste en la presencia de residuos gástricos biliosos o porráceos, distensión abdominal y deposiciones con sangre. Además, puede presentarse con termolabilidad, hipo o hiperglicemia, apneas (aparición de éstas o un aumento en su patrón habitual), insuficiencia respiratoria, compromiso

general y *shock*. Debe sospecharse ante cualquier deterioro clínico en un prematuro que haya iniciado alimentación enteral.

El diagnóstico se comprueba con una radiografía de abdomen simple anteroposterior y lateral con rayo horizontal que demuestra dilatación de asas y la típica imagen de aire intramural (neumatosis intestinal). Esta puede visualizarse en forma lineal o circular si el aire es subseroso, o como burbujas si es submucoso. Puede presentarse, además, aire en el sistema portal y signos de perforación con aire libre en peritoneo (ver Capítulo 76: *Estudio por imágenes*). La ausencia de aire abdominal en el prematuro, en el contexto de un paciente séptico, debe hacer sospechar una perforación intestinal única.

La ecografía abdominal permite la detección precoz de aire portal, gas intramural o engrosamiento de la pared intestinal, aun cuando la radiología abdominal no sea concluyente. Debe considerarse cuando existe una alta sospecha clínica y no se logra demostrar neumatosis en radiografías seriadas.

El hemograma puede mostrar signos de infección, tanto leucocitosis como leucopenia, desviación a izquierda y trombocitopenia (este último es un signo de mal pronóstico). Los gases en sangre suelen mostrar acidosis metabólica y los electrólitos hiponatremia por la presencia de un tercer espacio intraluminal o peritoneal.

La ECN se clasifica de acuerdo a su gravedad según los criterios de Bell, modificados por Kliegman y cols. Esta clasificación describe tres etapas, basándose en los signos clínicos, radiológicos y de laboratorio (Tabla 66-1). La ventaja de esta clasificación es que permite sugerir tratamiento según la gravedad de la ECN y, además, permite comparar la incidencia entre distintas unidades y evaluar el efecto de distintas terapias.

Dentro del diagnóstico diferencial, deben considerarse diversas entidades que pueden "simular" una ECN ya sea por su forma de presentación clínica como por los hallazgos radiográficos. Dentro de ellas, cabe mencionar las siguientes:

- Perforaciones intestinales únicas.
- Enfermedad intestinal isquémica secundaria a malformaciones cardíacas.
- Síndromes enterocolíticos asociados con alergias alimentarias.
- Anomalías intestinales congénitas (enfermedad de Meckel y de Hirschprung).
- ECN etapa I (no sería una ECN propiamente tal sino signos de intolerancia alimentaria).
- Mala interpretación de gas en las deposiciones como neumatosis intestinal.
- Posicionamiento de drenaje abdominal previo al diagnóstico definitivo de ECN por cirugía.

MANEJO SEGÚN ETAPA

Sospecha de ECN (etapas IA y IB)

Evaluación diagnóstica en sospecha de ECN:

- Radiografía de abdomen.
- Hemograma con recuento de plaquetas.
- Hemocultivos.

Tratamiento en sospecha de ECN:

- Sonda nasogástrica para medir residuos y aspiración continua o frecuente.
- Suspender alimentación enteral.
- Alimentación parenteral.
- Considerar inicio de tratamiento antibiótico, con esquema asociado que cubra amplio espectro y según microbiología local. Se ha sugerido comenzar con ampicilina más un aminoglicósido.
- Si los exámenes y la evolución son normales, suspender antibióticos a las 72 horas y reiniciar alimentación gradualmente.

Tabla 66-1. Clasificación de la enterocolitis (según criterios de Bell modificados*)

Estado	Signos clínicos	Radiografía
IA	Inestabilidad térmica, apneas, residuos biliosos, distensión abdominal, sangre oculta en deposiciones	Normal
IB	Igual IA más sangre fresca en deposiciones	Leve distensión de asas Igual IA
IIA	Igual IA más ausencia de ruidos intestinales y sensibilidad abdominal	Distensión de asas Neumatosis intestinal
IIB	Igual IIA más trombocitopenia o acidosis metabólica leve	Igual IIA más gas en vena porta con o sin ascitis
IIIA	Igual IIB más hipotensión, bradicardia, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria y neutropenia	Igual IIB más ascitis
IIIB	Igual IIIA	Igual IIIA más neumoperitoneo

*Tomado de: Kliegman RM y cols., 1982.

ECN sin evidencias de perforación intestinal (etapas IIA, IIB y IIIA)

Evaluación diagnóstica:

- Radiografía de abdomen anteroposterior y lateral con rayo horizontal con neumatosis intestinal y/o portal. Control seriado, cada 6 a 8 horas.
- Hemograma con recuento de plaquetas.
- Gases en sangre y electrólitos en plasma.
- Ecografía abdominal (puede mostrar ascitis, neumatosis intestinal o portal).

Tratamiento:

- Suspender alimentación enteral. Su duración es controversial: desde 4 días posdesaparición de imágenes radiológicas hasta 10 días de ayuno.
- Monitoreo intensivo de signos vitales, en especial presión arterial, diuresis y temperatura.
- Conexión a ventilación mecánica, según necesidad.
- Alimentación parenteral.
- Sonda nasogástrica, aspiración frecuente (en cada atención).
- Transfusión de plaquetas si el recuento es menor de 25.000 x mm^3.
- Uso de drogas vasoactivas: dopamina, dobutamina y expansión de volumen si hay hipotensión.
- Antibióticos parenterales por 10 a 14 días.
- Interconsulta quirúrgica.

ECN con perforación intestinal (IIIB)

La aparición de perforación intestinal condiciona una alta mortalidad. Pese a los avances en cirugía, esta mortalidad no ha cambiado en las últimas décadas. El diagnóstico se efectúa por la radiología o la cirugía.

Signos radiológicos:

- Neumatosis intestinal y/o portal, o asa fija.
- Perforación intestinal: aire libre en el peritoneo. Este signo define el estadio IIIB. Puede haber perforación sin que se visualice en la radiografía.

TRATAMIENTO

Igual al caso de ECN sin perforación, más:

- Prolongación del ayuno intestinal de 10 a 14 días.
- Antibióticos parenterales por 10 a 14 días, con un antibiótico efectivo contra anaerobios intestinales (clindamicina o metronidazol).

Indicación de cirugía. Los objetivos quirúrgicos de la laparotomía son controlar la sepsis, remover el intestino gangrenado y preservar intestino vital. Se puede esquematizar la cirugía en:

- Laparotomía exploradora.
- Aseo peritoneal.
- Resección intestinal de intestino necrótico y reevaluación de áreas dudosas.
- Ostomía de derivación única o múltiple, anastomosis primaria, *clip* y salir.
- Drenaje peritoneal o laparotomía contenida y aseo programado en 24 a 48 h.

INDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS DE CIRUGÍA

La decisión quirúrgica dependerá de las condiciones del paciente y del intestino. En pacientes en malas condiciones, o prematuros de bajo peso, un drenaje percutáneo puede ser el procedimiento inicial para estabilizar al paciente y poder llevarlo posteriormente a pabellón. Considerar el aspecto del intestino en la laparotomía, que puede ir desde una perforación única o una pequeña zona necrótica que permita una resección y anastomosis primaria, a un extenso compromiso del intestino delgado y colon con áreas de dudosa vitalidad mezcladas con áreas sanas o necróticas, en que se requerirá una resección conservadora y laparotomía contenida con aseo programado (*second look*).

Dos estudios controlados multicéntricos compararon la cirugía abierta tradicional versus la colocación de un drenaje peritoneal en RN prematuros extremos con perforación intestinal. No se encontraron diferencias significativas en la evolución con cualquiera de las alternativas, pero el número de pacientes estudiado es insuficiente, especialmente en los menores de 1.000 g de peso, grupo que pudiera beneficiarse con una conducta más conservadora.

La reanastomosis post ECN se plantea con paciente estable, recuperado, previo estudio radiológico intestinal, albuminemia mayor de 3 g/dL, mapeo biópsico para descartar enfermedad de Hirschprung se estima necesario. No existe consenso con respecto al momento ideal de la reanastomosis. Algunos prefieren realizarla antes del alta, mientras otros en una nueva hospitalización, apostando a menores complicaciones de la anastomosis.

COMPLICACIONES

Las complicaciones intestinales de la ECN son relativamente frecuentes: peritonitis, absceso localizado, estenosis y síndrome de intestino corto. Las dos secuelas más frecuentes de la ECN son la obstrucción intestinal por bridas y el síndrome de intestino corto. La obstrucción intestinal por bridas ocurre en enterocolitis tratadas tanto médica como quirúrgicamente. Generalmente, estas bridas se manifiestan 2 a 3 semanas después del episodio de ECN por signos de obstrucción intestinal total o parcial. El síndrome de intestino corto es la secuela más temida de la ECN y ocurre cuando se ha debido realizar una resección intestinal de más del 25% del largo intestinal para la edad (largo total a las 19 a 27 semanas: 114 cm; 27 a 35 semanas: 172 cm; ≥ 35 semanas: 248 cm). Requiere alimentación parenteral prolongada, y puede requerir tratamiento quirúrgico complejo, incluso trasplante intestinal.

La otra complicación grave de la ECN, muy poco frecuente, es la activación del criptantígeno T de los glóbulos rojos.

que determina susceptibilidad a la hemólisis postransfusión con productos sanguíneos que contienen anticuerpos anti-T. Asociada con la ECN grado III, se presenta con una grave anemia hemolítica postransfusión, de alta mortalidad. Debe prevenirse evitando transfusiones o usando glóbulos rojos y plaquetas lavados y se trata, en los casos graves, con exanguinotransfusión.

PREVENCIÓN

Existen diversas estrategias con distinto nivel de evidencia relacionadas con la prevención de ECN.

- **Prevención de la prematurez.** Todos los factores que logren disminuir el riesgo de nacer prematuro tienen el mayor impacto en la prevención de ECN.
- **Uso de corticoides prenatales.** Produce maduración enzimática y cambios de permeabilidad a nivel intestinal.
- **Uso de leche materna fresca** de la propia madre o LH de bancos de leche.
- **Uso de protocolos definidos de manejo alimentario.** Si bien no está claro cuál es el mejor esquema de alimentación, lo que sí se ha demostrado es la utilidad de contar con un protocolo estandarizado en las unidades de Neonatología. El momento de inicio y la velocidad ideal de incremento diario de volumen enteral no están claramente establecidos en la literatura. Se sugiere postergar el inicio de alimentación enteral en aquellos niños con factores de riesgo: RN muy prematuros, RN PEG, RN que han sufrido una asfixia o que se les ha practicado una exanguinotransfusión, niños con cardiopatías congénitas con hipodébito y RN operados. No existe evidencia de que el ayuno por más de 48 a 72 horas disminuya el riesgo. Por otra parte, incrementos diarios de 10 a 20 mL/kg/día en RN menores de 1.500 g han sido recomendados, si bien aumentos mayores de hasta 30 a 35 mL/kg/día han demostrado ser seguros en algunos estudios.
- Diversas **intervenciones dirigidas a prevenir ECN** buscan disminuir la colonización bacteriana y aumentar las defensas del intestino. El administrar antibióticos orales profilácticamente disminuye el sobrecrecimiento bacteriano, demostrando un efecto benéfico en disminuir la incidencia de ECN; desafortunadamente, la posibilidad de inducir organismos multirresistente en las unidades de cuidado intensivo neonatal ha provocado que esta práctica no sea utilizada. Por otra parte, el uso de antibióticos como tratamiento tiene una clara relación con mayor incidencia de ECN, dado el cambio que produce en la flora intestinal, afectando la función inmune.
  - **Inmunoglobulinas orales.** Su uso podría neutralizar la actividad bacteriana; aún en estudio.
  - **Probióticos.** Diversos estudios sugieren que la administración de microorganismos ácido resistentes, tales como bifidobacterias y lactobacilos, puede disminuir la incidencia de ECN no solamente controlando el sobrecrecimiento de bacterias patógenas sino también disminuyendo la activación de la cascada de la inflamación. Cuatro metaanálisis recientes en RN demostraron su efecto beneficioso en la reducción de ECN. Queda por definir exactamente qué tipo de bacterias son las óptimas (tanto en términos de eficacia como de seguridad), ya que se han utilizado diversos tipos de microorganismos en los distintos estudios. Por otra parte, no existe consenso en la dosis y el tiempo de administración de estos productos. Tampoco existe consenso entre los neonatólogos de la total seguridad del empleo de probióticos.
  - **Prebióticos.** Estos productos de la dieta no digeribles (como ciertos oligosacáridos) pudiesen promover proliferación de bacterias comensales. Tendrían un efecto benéfico con menos riesgo infeccioso potencial. Estos productos se han utilizado en Japón por más de 2 décadas y están comenzando a utilizarse en Estados Unidos. Se ha demostrado el desarrollo de bifidobacterias en los niños que han utilizado estos productos. Si bien no se ha descrito complicaciones severas con su uso, sí pueden producir efectos secundarios gastrointestinales como meteorismo, distensión abdominal y diarrea.
  - **Posbióticos.** Ciertos metabolitos bacterianos (como el butirato), pueden ser una opción interesante para obtener los beneficios de los probióticos sin el riesgo infeccioso que estos pudiesen tener. El butirato, producido por diversas bacterias comensales, es una fuente energética del epitelio colónico con un rol no bien claro sobre el crecimiento y diferenciación celular y de supresión de inflamación y apoptosis. Es probable que el efecto benéfico de la flora comensal tenga que ver con la producción de este y otros productos.
  - **Lactoferrina.** Es la principal proteína del suero en la leche humana, con propiedades de defensa anti patógenos, efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, rol en el crecimiento celular intestinal y diversas funciones bioquímicas y enzimáticas. Diversos reportes muestran un efecto en disminuir sepsis tardía y ECN al administrarse lactoferrina por vía enteral a niños de MBPN. Un estudio aleatorizado controlado del uso de lactoferrina en niños prematuros menores de 1.500 g demostró disminución significativa de sepsis tardía (*outcome* primario) y también una reducción de ECN etapa 2 y 3 (*outcome* secundario). Este producto aparece como una promisoria alternativa en el caso de niños que no cuentan con suficiente leche materna.
  - **L-arginina.** Su uso favorecería la producción de óxido nítrico, que tiene capacidad antiinflamatoria y vasodilatadora, con efecto protector de la mucosa intestinal. Falta mayor evidencia de su efectividad y seguridad.
  - **Glutamina.** Es un nutriente energético importante para el enterocito y los tejidos en rápida replicación como el sistema inmunológico. Los estudios no son claros en demostrar un efecto protector del epitelio intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

Been J, Lievense S, Zimmermann L, Kramer B, Wolfs T. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pediatr 2013; 162:236-242.

Dilli D, Aydin B, Fettah N *et al.* The ProPre-Save Study: Effects of Probiotics and Prebiotics Alone or Combined on Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. J Pediatr 2015; 166:545-551.

Dominguez K, Moss L. Necrotizing Enterocolitis. Clin Perinatol 2012; 39:387-401.

Eaton S, Rees C, Hall N. Current research in necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev 2016; 33-39.

Gupta A, Paria A. Etiology and medical management of NEC. Early Hum Dev 2016; 97:17-23.

Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. J Pediatr Surg 2013; 48:2359-67.

Jones K, Howarth L. Intestinal failure following necrotizing enterocolitis: A clinical approach. Early Hum Dev 2016; 97:29-32.

Kastenberg Z, Sylvester K. The surgical management of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2013; 40:135-48.

Kliegman RM, Hack M, Jones P *et al.* Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. Absence of identifiable risk factors. J Pediatr 1982; 100(3):440-44.

Manzoni P. Clinical benefits of lactoferrin for infants and children. J Pediatr 2016; 173S:S43-52.

Mena P, Kattan J, Zavala A. Enterocolitis necrotizante. En: Tapia JL, González A. 3ª ed. Neonatología. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008; 683-91.

Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. Neonatology 2014; 106:289-95.

Neu J, Walker A. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 2011; 364:255-64.

Ng P, Chan K, Poon T. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2013; 40:149-59.

Patel R, Denning P. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis what is the current evidence? Clin Perinatol 2013; 40:11-25.

Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2013; 40:1-10.

Renu Sharma R, Hudak M. A Clinical perspective of necrotizing enterocolitis. Past, present, and future. Clin Perinatol 2013; 40:27-51.

Talavera M, Bixler G, Cozzi C *et al.* Quality improvement initiative to reduce the necrotizing enterocolitis rate in premature infants. Pediatrics 2016; 137.

Thakkar H, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). Early Hum Dev 2016; 97:25-28.

Wallenstein M, Arain Y, Birnie K *et al.* Red Blood Cell Transfusion Is Not Associated with Necrotizing Enterocolitis: A Review of Consecutive Transfusions in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit. J Pediatr 2014; 165:678-82.

Warner B, Deych E, Zhou Y *et al.* Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. Lancet 2016; 387:1928-36.

Yee W, Soraisham A, Shah V *et al* and the Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Pediatrics 2012; 129:e298.

PATOLOGÍA NEUROQUIRÚRGICA

S. del Villar P.-M. • C. Cantillano M.

67

CRANEOSINOSTOSIS

Son anormalidades en el desarrollo del cráneo que incluyen cierre prematuro de una o más suturas craneanas, provocando variadas deformidades de la cabeza, cuyo diagnóstico oportuno permite corrección quirúrgica del cráneo y permite desarrollo normal del encéfalo.

El cráneo inmaduro crece pasivamente por crecimiento del encéfalo que lo modela. Las suturas de tejido conjuntivo dejan aumentar el tamaño del encéfalo armónicamente, que se duplica en los primeros 6 meses de vida, alcanzando el 50% del peso del adulto y a los 2 años de edad pesa más de 1.000 g (80% del peso del adulto); modelando un cráneo sano, simétrico y estéticamente armónico, dentro de las variaciones anatómicas raciales y familiares.

La incidencia de craneosinostosis, en cálculos conservadores, se estima de 0,4/1.000.

Etiología

Sobre la etiología hay dos vertientes. Por un lado, existen craneosinostosis de sutura coronal asociada a otras malformaciones de la cara en clara incidencia familiar, como la enfermedad de Crouzon, o en relación con sindactilia como el síndrome de Apert u otras combinaciones con sindactilias parciales. Cada una de estas enfermedades es una entidad nosológica hereditaria mendeliana, autosómica dominante. Además, hay otras craneosinostosis coronal unilateral, lambdoidea, o combinaciones de ellas con una mayor incidencia familiar, todo lo cual apunta a una **etiología hereditaria** o cromosómica que ha sido demostrada en varias craneosinostosis, llamadas sindromáticas o familiares.

Por otra parte, la forma más frecuente, la mayoría de los casos de craneosinostosis, es el cierre precoz de la sutura sagital, entre los huesos parietales, dando lugar a un cráneo muy largo y angosto, prominente en la frente angosta y en el hueso occipital, llamado escafocefalia (*skaphos* = bote), sin incidencia familiar. En casos aislados se suele ver en primíparas con encajamiento precoz de cabeza y a veces en mellizos en que solo uno de ellos presenta escafocefalia, argumentos en favor de una **etiología adquirida** por compresión externa del cráneo que impide crecer en el diámetro biparietal, provocando el cierre precoz de sutura sagital.

Se pueden considerar las craneosinostosis una variedad de enfermedades, con múltiples factores etiológicos y adaptativos que explican la divergencia de sus formas clínicas y de los resultados de largo plazo.

El encéfalo que ya ha crecido cesa la tracción longitudinal o transversa del cráneo, dejando cerrar las suturas normalmente (Figura 67-1).

La tracción exagerada de la duramadre en una o más líneas de fuerzas, anclada desde la base del cráneo, resulta en el cierre precoz de suturas. El crecimiento del encéfalo empuja los huesos cuyas suturas permanecen abiertas, creciendo en exceso por compensación, en que se le permite y dejando retraídas o estenóticas las suturas cerradas precozmente.

La retracción de áreas estenóticas del cráneo repercute en la frente, las órbitas y la cara, también el crecimiento exagerado por compensación en otras áreas separa paulatinamente las órbitas y otras estructuras. Para el encéfalo por funcionalidad neural y estética ocular, nasal y bucal da mejores resultados en niños operados precozmente, frente a quienes llegan a terapia con compresión del encéfalo y deformidades mayores.

Cuadro clínico

La tracción de la duramadre en una o más líneas de fuerzas, desde una base del cráneo anormal está presente desde antes del nacimiento. El cierre precoz de suturas resultante puede ser prenatal o hacerse notorio solo por el crecimiento ulterior del encéfalo.

En varias craneosinostosis sindromáticas, combinadas a sindactilia (acrocefalias-sindactilias) como enfermedad de Apert o Carpenter, o con atrofia del tercio medio de la cara y exoftalmos relativo por órbitas pequeñas en síndrome de Crouzon, el diagnóstico es fácil por el conjunto. Aunque llamadas sindromáticas o familiares la mitad de los niños carecen del antecedente familiar y son mutantes.

El cierre prematuro de múltiples suturas detiene gravemente el crecimiento cerebral y puede dar un cráneo pequeño

Figura 67-1. Plazo de cierre normal de las suturas craneanas.

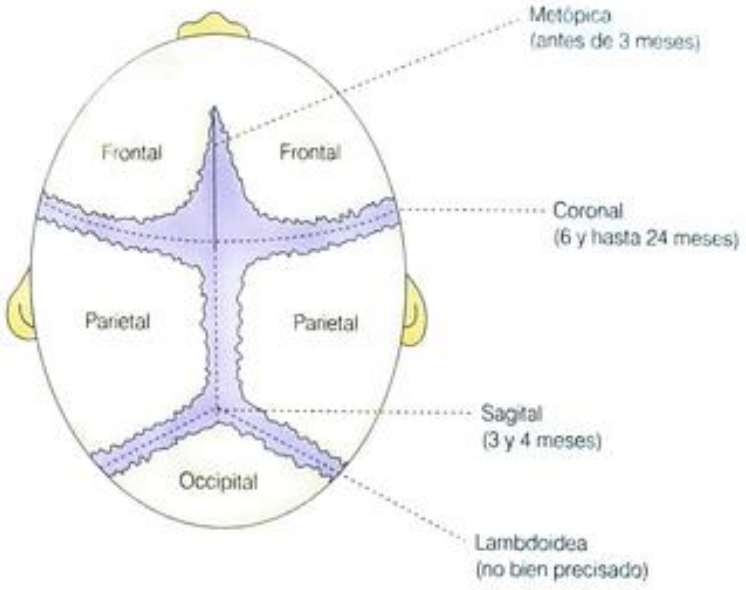


Figura 67-2. Deformación craneana en relación con sutura craneana que cierra precozmente (hay otras combinaciones entre las expuestas).

SUTURA		
SAGITAL (entre parietales)	ESCAFOCEFALIA Cabeza estrecha en biparital; muy larga en frontoccital Lejos la más frecuente	
METÓPICA (media entre frontales)	TRIGONOCEFALIA Forman una "quilla" prominente al centro de la frente	
CORONAL UNILATERAL (anclaje entre hueso frontal)	PLAGIOCEFALIA Se hace plana la frente en ese lado, prominente en lado sano	
CORONAL BILATERAL	BRAQUICEFALIA Cráneo ancho y en anteroposterior es corto, se borran rebordes orbitales	
LAMBDOIDEA (parieto-occipital)	APLANAMIENTO OCCIPITAL	
CORONA BILATERAL Y LAMBDOIDEA BILATERAL	TURRI-BRAQUICEFALIA Cabeza corta en anteroposterior, ancha y muy alta	

simétrico, no deformado, con exoftalmos que requiere urgente terapia quirúrgica por craneosinostosis de múltiples suturas y su diagnóstico puede ser tardío porque no tiene una deformidad típica. Es el diagnóstico más grave y difícil.

Otras deformidades causadas por cierre de una sutura, no sindromáticas, se muestran en Figura 67-2 y sus variedades incluyen:

- Cierre precoz de sutura sagital: da cráneo muy largo en sentido frontooccipital y estrecho en el diámetro biparietal, llamado escafocefalia (*skaphos* = bote).
- Cierre precoz de sutura metópica (frontal medial): da una frente estrecha y angulada con una marcada quilla prominente en el centro, se denomina **trigonocefalia**.
- Cierre unilateral de sutura coronal deja retraída y pequeña esa mitad de la frente mientras el lado opuesto de la frente, sano, se hace muy prominente: **plagiocefalia** anterior. Si cierra una sutura lambdoidea la asimetría abultada aparece atrás y es plagiocefalia posterior.
- Cierre bilateral de sutura coronal: da cráneo alto y ancho, pero con eje frontooccipital muy corto: **braquicefalia**.
- Cierre bilateral de sutura lambdoidea: provoca un cráneo sin prominencia occipital, sino excavado o cóncavo desde atrás.
- Cierre combinado de coronal y lambdoidea: da **oxicefalia**, en forma de torre.

Diagnóstico

Las craneosinostosis son un grupo de enfermedades variadas en etiología y apariencia.

El diagnóstico se facilita por:

- Haberlas visto alguna vez, aunque sea en dibujos, para sospecharlas. Las deformidades compensatorias son características.
- Palpar el cráneo; se encuentran duros cordones óseos a lo largo de cada sutura cerrada precozmente.
- No ayuda la medición del perímetro craneano, que puede ser normal a la edad o estar aumentado, aunque el volumen del cráneo sea pequeño y el encéfalo resulte comprimido.

El diagnóstico se confirma por tomografía computarizada (TC). Esta corrobora las deformidades por expansión de las suturas abiertas y muestra las suturas enfermas cerradas. En ventanas óseas de *scanner* se ven claramente que las suturas están abiertas u osificadas. Las reconstrucciones tridimensionales (3D) de TC muestran varias proyecciones de calavera y con gran nitidez suturas cerradas y estenóticas y extensión compensatoria de otras áreas, ayudando a decidir la cirugía que conviene a cada paciente. Además, deja apreciar el grado de compresión del cerebro.

Diagnóstico diferencial

Se realiza frente a los siguientes cuadros:

a) Deformidades plásticas del cráneo por parto vaginal, que se corrigen en forma espontánea en plazos breves.
b) Cefalohematoma subperióstico, que puede llegar a osificar.
c) Deformidades craneanas por apoyo de la cabeza en prematuros, con posición preferente por plazos de semanas.
d) Encefalocele frontoetmoidal.
e) Asimetría craneana por apoyo permanente en una posición.
f) Suele haber cierre de fontanela anterior (frontal o bregma) entre los 3 y 6 meses de edad sin que se acompañe de cierre de suturas, en tal caso no es craneosinostosis. Radiografías de cráneo confirmarán suturas abiertas. En todos estos casos de diagnóstico diferencial el *scanner* no muestra cierre de sutura.
g) Existen casos de desarrollo defectuoso del parénquima cerebral, encéfalo pequeño, en quienes el cráneo crece poco, o no lo hace, por carecer del crecimiento encefálico que normalmente lo empuja. Esos niños pueden tener cierre de múltiples suturas craneanas con **microcefalia vera**, que no puede corregirse por ninguna cirugía. En estos lamentables casos la bóveda craneana es pequeña, de forma simétrica y armónica y el rostro de tamaño normal se nota más grande que la bóveda. La resonancia magnética (RM) puede apreciar por imágenes detalles de la encefalopatía. La TC basta para estudio de craneosinostosis.

Tratamiento

Todas las formas de craneosinostosis se tratan quirúrgicamente sobre el cráneo, procurando dar espacio al crecimiento cerebral donde lo necesita y, en segundo lugar, procurando una corrección estética. La cirugía dispone tres técnicas:

1. La remodelación que cambia forma y tamaño de huesos craneanos y descomprime el encéfalo al cambiar las líneas de tracción de la duramadre. La simple apertura de suturas cerradas precozmente puede aliviar transitoriamente la hipertensión intracraneana, pero no mejoran la deformidad craneana y osifican rápido con la misma deformidad que no se corrigió.
2. La craniectomía lineal de suturas cerradas suele completarse con separación gradual de los huesos estenóticos con dispositivos metálicos de expansión que permanecen por semanas a pocos meses y después son retiradas.
3. Otras técnicas combinan aperturas lineales de cráneo con cascos que comprimen las áreas prominentes para favorecer expansión de áreas estenóticas, aunque el casco ejerce compresión de cerebro en áreas prominentes. Las diferentes cirugías pretenden corregir el tamaño y forma del cráneo dando lugar al crecimiento encefálico.

Pronóstico

Si el diagnóstico lleva a tratamiento oportuno no hay secuela.

La tardanza de meses en tratar la compresión del cerebro que crece, puede traer variados grados de retardo de desarrollo psicomotor. También puede ocurrir amaurosis por hipertensión intracraneana no tratada.

El curso normal de un niño ya operado es repetir el cierre de las suturas precozmente cerradas y la dilatación del cráneo en las suturas sanas, por lo cual la corrección obtenida por la cirugía tiende a disiparse durante el subsecuente desarrollo del encéfalo. Cabe advertir de ello a los padres, explicando que una segunda operación puede ser conveniente en el futuro si se repite la compresión cerebral o si el resultado estético lo hiciera aconsejable.

Algunas craneosinostosis familiares cromosómicas se acompañan de malformaciones de encéfalo que determinan mal pronóstico neurológico. El desarrollo psicomotor es deficiente en Apert y otros síndromes aunque el cráneo se corrija oportunamente y bien.

En síndromes de múltiples malformaciones asociadas, normalmente se descomprime el cerebro primero, dejando la cirugía correctora de cara, paladar, extremidades (por sindactilia) para ocasiones ulteriores. Esos casos pueden tener resultado neurológico bueno o regular, pero el resultado cosmético en el largo plazo no es satisfactorio.

Conviene considerar las craneosinostosis un conjunto de enfermedades distintas en etiología, apariencia y momento diagnóstico, como también en terapia y en pronóstico.

HIDROCEFALIAS

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es producido en los ventrículos cerebrales y fluye por ellos al espacio subaracnoideo cisternal hasta su reabsorción en las vellosidades aracnoideas del seno sagital superior. Cualquier lesión que separe las fuentes del LCR de los sitios de reabsorción aumenta el volumen total de LCR. Esto determina un aumento de presión del líquido dentro de los ventrículos, que comprime y deforma a la masa encefálica vecina y distiende gradualmente el sistema ventricular, lo que es reconocido clínicamente como hidrocefalia.

Hidrocefalia es entonces una condición patológica de causas y formas diversas y no una entidad nosológica. Esto justifica nombrarlas en plural.

Una lesión primaria del parénquima cerebral, que lo destruya y retraiga, puede causar aumento del tamaño ventricular, pero nunca aumento de la presión del LCR. En tal caso, no hay hidrocefalia y no debe usarse siquiera la palabra. Lo que hay es reducción primaria de la masa encefálica en que el crecimiento ventricular es un hecho secundario, que no debe ser tratado. En el feto o niño menor, cuyas suturas craneanas están abiertas, la hidrocefalia provoca crecimiento exagerado del cráneo, lo que ha sido tradicionalmente la base del diagnóstico: macrocefalia.

La aparición de variados métodos no invasivos para conocer la forma y tamaño de los ventrículos cerebrales, tales como TC y RM, dan abundante información que permite el diagnóstico de la condición de hidrocefalia y de su forma y con frecuencia de su etiología.

Aumento de tamaño de la cabeza. La medición del perímetro craneano es una de las variables antropométricas más importantes en pediatría. El aumento de tamaño de la cabeza por encima de los límites máximos normales, macrocefalia, corresponde a un tercio de los casos a un aumento del tamaño encefálico sin dilatación ventricular ni hipertensión intracraneana (megalencefalia primaria). Pero no puede usarse macrocefalia como sinónimo de hidrocefalia. También producen macrocefalias otras lesiones expansivas, como hematomas subdurales crónicos, higromas, quistes aracnoideos, tumores y otros.

Aumento de volumen ventricular. Aunque la mayoría de los niños con ventrículos cerebrales de tamaño aumentado resultan portadores de hidrocefalia, también puede haber ventrículos grandes por atrofia cerebral, porencefalia, postinfarto cerebral u otras causas, sin hipertensión intracraneana actual ni pasada, que no son, ni fueron hidrocefalia, en los cuales una derivación del LCR agregaría morbilidad sin aportar mejoría. Esto pone en duda el diagnóstico de hidrocefalia basado en ventrículos grandes en una medición única, especialmente si existe asimetría en el tamaño de ellos.

Etiología

Una rareza entre tumores de SNC son los papilomas de plexos coroideos, de ellos algunos son productores de LCR; son el único caso de hidrocefalia por exceso de producción del LCR. Toda otra hidrocefalia se debe a obstrucción en las vías del LCR y son todas ellas obstructivas.

La causa de la hidrocefalia es, en cada caso, una noxa sobre el sistema nervioso central (SNC), que puede generar por sí misma un daño de grado variable. Como ejemplo la etiología puede ser:

- Una pequeña malformación de acueducto cerebral, que solo daña a través de la hidrocefalia o
- una grave meningitis o una hemorragia intracraneana que, además de sellar cisternas y provocar hidrocefalia, ha lesionado el parénquima cerebral por sí misma, dejando secuelas graves entre las cuales la hidrocefalia es un componente menor y tratable.

La obstrucción en las vías del LCR puede suceder en la vida intrauterina y causa hidrocefalias congénitas; la mayoría de ellas por obstrucción dentro de los ventrículos o en las salidas del cuarto ventrículo. La mitad de las veces se asocia a disrafia espinal (mielomeningoceles y otros), rara vez craneana; otras veces, se debe a tabiques intraventriculares, estrechez del acueducto u otras lesiones.

Cuando la obstrucción en las vías del LCR se produce después del nacimiento, la hidrocefalia es adquirida y más frecuentemente se debe a obstrucción en el sistema cisternal posmeningitis o posthemorragia, por ejemplo, hemorragia intraventricular (HIV) del RN prematuro con asfixia.

La presencia de tumor intracraneano, difícil diagnóstico en pediatría y más difícil en neonatos y lactantes, puede manifestarse por hidrocefalia secundaria al tumor; y solamente el estudio completo de la hidrocefalia puede mostrar una etiología, que si poco frecuente en el total de las hidrocefalias infantiles, es para ese niño de máxima importancia.

Una simple enumeración de las causas de hidrocefalia debe incluir:

Congénitas: disrafias espinales, acueductoestenosis, atresia de agujero interventricular o de Monro, malformación de Dandy-Walker (quiste sobre el cerebelo), malformación de Chiari (descenso de parte del cerebelo y bulbo a *raquis* cervical), encefaloceles, anormalidades de la base del craneo, quistes benignos intracraneanos, tabiques ventriculares, parasitosis congénita (toxoplasmosis), tumores congénitos, etcétera.

Adquiridas: disrafias espinales, hemorragias meníngeas (subaracnoidea espontánea o traumática, quirúrgica, etc.), HIV, meningitis purulenta, aracnoiditis química, ventriculitis (infecciosa o química), parasitosis, tabiques ventriculares o cisternales, tumores, obstrucción de vellosidades aracnoideas, etcétera.

¿Puede una hidrocefalia compensarse sin haber sido operada? Por largo tiempo se han conocido casos, poco frecuentes, de hidrocefalia con dilatación ventricular leve que luego de hecho el diagnóstico, cesa el crecimiento craneano y ventricular mejorando el cuadro clínico sin haber sido operado. Esto fue llamado **hidrocefalia detenida** y solo debe considerarse así si la presión del LCR disminuye, prosiguiendo el desarrollo neurológico en forma paralela a la edad cronológica. La ecografía cerebral en período neonatal ha mostrado fluctuaciones del tamaño ventricular en el desarrollo, apoyando la idea de que las cisternas subaracnoideas se hacen normalmente amplias y suficientes al dilatarse por el paso del LCR en las primeras semanas de vida.

Existe una forma de **hidrocefalia normotensiva infantil**, que no debe confundirse con lo anterior, en que la presión del LCR se eleva intermitentemente, dando lugar al crecimiento gradual de los ventrículos cerebrales, junto a distensión y luego pérdida paulatina de substancia blanca cerebral que lleva a deterioro neurológico. La secuencia de dilatación ventricular y daño puede detenerse al reconocerla (por imagen de RM o de TC cerebral) o por medición de la presión intracraneana, instalando una válvula de derivación de LCR que elimine los episodios de hipertensión.

Esta circunstancia también se puede observar en un niño operado cuya válvula funciona mal, a una presión elevada para ese niño; se la llama **malfunción o disfunción valvular**. Por eso debe mantenerse en controles programados a todo niño hidrocefálico ya operado, recurriendo a TC cerebral cuando se sospeche obstrucción. En la eventualidad que se presente, se corrige cambiando la válvula que tiene por otra nueva o de menor presión de funcionamiento.

¿Cómo diferenciar la hidrocefalia detenida de la normotensiva? Un lactante que se presenta con moderado crecimiento ventricular, fontanela anterior deprimida y crecimiento craneano lento, debe ser examinado a diario y luego semanalmente, en busca de signos de hipertensión intracraneana. Si la fontanela anterior permanece deprimida y el perímetro craneano sigue la curva normal, la TC o RM cerebral se repite periódicamente, alejando gradualmente los controles para llegar a certificar la condición de mejoría clínica del niño junto a reducción gradual del tamaño ventricular en ausencia de hipertensión intracraneana permanente o esporádica.

No puede diagnosticarse detención de la hidrocefalia si hay retraso del desarrollo neurológico o aumenta el tamaño craneano o ventricular.

La hidrocefalia detenida, debidamente confirmada, explica la prudencia con que debe considerarse una dilatación ventricular incipiente y hace aconsejable seguir tales casos por períodos breves, de semanas, antes de tratarlos quirúrgicamente.

Tratamiento

Indicaciones quirúrgicas. Dependen de la forma de presentación clínica de la hidrocefalia.

Es mucho mejor intervenir directamente sobre la lesión causal de la hidrocefalia curándola, cuando tal posibilidad existe, sin embargo, son pocas las lesiones directamente atacables. Por ejemplo, la resección de un tumor en cerebelo puede ser la curación de la hidrocefalia secundaria, o la resección de un quiste coloideo del tercer ventrículo.

En la gran mayoría de los casos de hidrocefalia, especialmente infantil, el buen tratamiento consiste en la derivación del LCR ventricular, internamente a cisternas o a otra cavidad corporal. También es posible comunicar al tercer ventrículo con las cisternas basales del área quiasma y silla turca lo que se realiza por endoscopía en ventrículos dilatados. Es la cirugía en quienes tienen amplio y limpio el sistema de cisternas subaracnoideas. Así es eficaz para quienes presentan hidrocefalia en segunda infancia o adultos y si la causa es obstrucción en ventrículos o acueducto. Pero la ventriculostomía endoscópica falla en quienes tienen obstrucción de cisternas o siendo recién nacidos o lactantes que no han desarrollado aún el sistema cisternal hasta las vellosidades aracnoidales.

En acueductoestenosis (que no dilata el cuarto ventrículo) se puede explorar endoscópicamente con un fibroscopio el tercer ventrículo dilatado, abriendo una comunicación con cisternas basales en área de silla turca, se llama **ventriculocisternostomía endoscópica**. Puede curar hidrocefalias de adultos o niños mayores. En neonatos rara vez basta este procedimiento quirúrgico por ausencia de cisternas amplias y se recurre a un sistema de derivación valvular del LCR. Ambos métodos tienen complicaciones y fracasos, que determinan elegir uno u otro.

Un sistema de válvula deriva al LCR desde ventrículo cerebral a peritoneo, excepcionalmente a corazón o a seno venoso. Las válvulas fallan por obstrucción o malfunción y suelen infectarse. Esto significa revisiones quirúrgicas a veces múltiples, morbilidad y mortalidad alejada. La ventriculostomía se complica de hemorragia, infecciones y a veces se ocluye.

El momento en que el diagnóstico es seguro y se decide intervenir quirúrgicamente, varía con las circunstancias. A continuación se enumeran algunas:

- En el RN con hidrocefalia manifiesta se instala una válvula lo antes posible. Se considera manifiesta la hidrocefalia que muestra un cráneo de tamaño mayor al percentil 98 al momento de nacer y marcada dilatación ventricular que deja al parénquima cerebral reducido a un **manto** adelgazado. Un manto cerebral menor de 28 mm en cortes a nivel del agujero de Monro es hidrocefalia manifiesta. Se ha comprobado que el pronóstico clínico de los niños operados es bueno si el manto cerebral aumenta a 35 mm o más (normal: 50 mm) a la edad de 5 meses. La hidrocefalia congénita que acompaña a una disrafia espinal se considera y trata así.
- En caso de diagnóstico ecográfico prenatal, no hay por ahora evidencias de mejoría en el pronóstico con los intentos de tratamiento intrauterino. En cambio, se ha podido determinar el grado y antigüedad de la hidrocefalia para decidir el fin del embarazo, cuando la viabilidad del niño lo permita, e instalar entonces una válvula ventrículo-peritoneal definitiva.
- Hidrocefalias de aparición posnatal. Inicialmente se estudia su posible etiología. Se evalúa tamaño ventricular, velocidad de progresión por ecografía o TC cerebral, así como el grado de hipertensión intracraneana, que se palpa en la fontanela, y la condición clínica del niño. Así se determina una de las tres condiciones siguientes:
  - Detención de la hidrocefalia, en cuyo caso los ventrículos disminuirán de tamaño y habrá mejoría clínica. Esta forma es menos frecuente y se observa especialmente en los casos secundarios a una hemorragia subaracnoidea moderada.
  - En los casos más benignos con presión levemente aumentada en la fontanela y aumento de tamaño lento y gradual de los ventrículos, se puede esperar que la dilatación ventricular se muestre irreversible, descartando la compensación espontánea. Plazos de 3 a 6 semanas, en que el manto cerebral se mantiene mayor de 28 mm, no aumentan el daño cerebral.
  - Si hay hipertensión intracraneana grave, o si la velocidad de dilatación ventricular es rápida, se suspende la observación y se opera.
- En la hidrocefalia secundaria a HIV o subependimaria del prematuro el pronóstico neurológico a largo plazo es reservado. El LCR ventricular es intensamente hemorrágico y con elevado contenido de proteínas, debido a la destrucción de masa encefálica (sobre 2 g%, a veces 8 g%). Esto obstruye toda derivación de LCR. Se puede instalar un catéter ventricular conectado a un reservorio ciego que se deja bajo cuero cabelludo; es un dispositivo de Ommaya que se punciona percutáneo extrayendo LCR cuando aumenta la presión de la fontanela. Cuando disminuya la concentración de proteínas en el LCR, se instala una válvula ventrículo-peritoneal permanente.
- En caso de hidrocefalia en que se sospecha o existió infección meníngea, no conviene operar hasta tratar muy bien la infección con antibióticos. Si se pretende acortar este plazo, resulta en reaparición de la meningitis, ahora con infección del sistema de derivación, con infección en ventrículos cerebrales (ventriculitis), peritonitis, infección del trayecto subcutáneo, a veces sepsis; todo lo cual obliga a sacar el sistema de derivación, tratar enérgicamente la infección y semanas después reinstalar la válvula por nuevas incisiones.
- Cuando la hidrocefalia resulta causada por un tumor, requiere una especial consideración la estrategia y precedencia para tratar uno y otro, lo cual escapa a un esquema simple.
- En niños ya operados, la instalación de válvula para el LCR no es una solución definitiva y permanente; su seguimiento muestra que solo muy excepcionalmente pueden llegar a no necesitarla. Por el contrario, la gran mayoría de ellos pasa a depender del correcto funcionamiento del sistema de derivación, en una condición de labilidad frente al buen funcionamiento de la derivación que se llama valvulodependencia y si presentan obstrucción o infección valvulares deben diagnosticarse y tratarse pronto las complicaciones. Debe ponerse el mayor cuidado en los controles en detectar las formas de malfunción valvular, clínicamente similares a la hidrocefalia normotensiva. Consisten en detención o retraso del desarrollo psicomotor, junto a dilatación ventricular gradual en ausencia de signos clínicos claros de hipertensión intracraneana. En ellos la hipertensión intracraneana es moderada e intermitente y la indicación de revisar quirúrgicamente la válvula es perentoria. Se resuelve instalando una nueva válvula que trabaje a una presión menor o corrigiéndola si tiene una obstrucción parcial.

Técnicas quirúrgicas en la instalación de dispositivos de derivación del LCR. El dispositivo a implantar tiene (A) un catéter para introducir al ventrículo, (B) una válvula que regula la salida de LCR y (C) un catéter distal que se pasa subcutáneo hasta la cavidad peritoneal, a veces tiene también (D) una cámara que se ubica bajo cuero cabelludo, para punciones percutáneas que permiten sacar LCR con jeringa y se denomina reservorio. El conjunto es una derivación (*shunt*), que se debe escoger de buena calidad, puesto que toda falla en él exigirá otra operación (se las llama **revisiones**) que expone al niño a nuevas complicaciones que elevan sus secuelas o mortalidad y aumentan el costo económico.

Puede ocurrir que la válvula drene mucho LCR, **sobredrenaje**: los ventrículos se colapsan y por eso disfuncione el sistema, lo que se llama colapso ventricular (la literatura lo llama *slit ventricle*). Entonces, conviene poner un dispositivo valvular con un mecanismo magnético que deja cambiar la presión de funcionamiento por imanes externos que lo reprogramen a otra presión evitando nueva cirugía. Se llaman válvulas programables.

Con un criterio económico, es menos costoso usar un buen sistema de derivación, que cualquier revisión quirúrgica. En lo esencial es mejor para el paciente y su familia.

Pronóstico

Una tardía corrección de la hidrocefalia, como también la falta de revisión de su derivativa cuando lo requiere, al mantener la condición patológica dañan progresivamente el SNC y provocan malos resultados o al menos ensombrecen el pronóstico. Hay circunstancias en las que el pronóstico depende de otras graves malformaciones (tetralogía de Fallot, fístulas traqueoesofágicas, paraplejías por mielodisplasia, etc.). En otros casos, la gravedad de una hidrocefalia extrema y su antigüedad intrauterina supera con mucho los plazos de daño cerebral reversible, obstaculizando un resultado neurológicamente aceptable. En tales casos la sobrevida del niño en condiciones precarias y con aumento grave del tamaño craneano hace considerar una intervención quirúrgica con intención paliativa y cosmética, antes que permitir monstruosas deformaciones

Todas las series de la literatura destacan una tendencia gradual a la obtención de mejores resultados, según mejoran los dispositivos correctores, aumentan los medios diagnósticos y de seguimiento por neuroimagen y se amplía la experiencia médica en el tema. Esto alcanza a mayor sobrevida y mejor rendimiento intelectual a largo plazo.

DISRAFIAS ESPINALES O MIELODISPLASIAS

El tubo neural es una depresión del ectodermo en el embrión, que se cierra como un tubo resultando inmerso en el mesodermo y separado del ectodermo que formará la piel. Del mesodermo se formará la envoltura meníngea, las vértebras y músculos.

Un defecto en el cierre del tubo neural (en su *rafe* posterior), mantiene ligazón con el ectodermapiel e impide que el tubo sea totalmente englobado por el mesodermo: puede dar una amplia variedad de lesiones que en conjunto se llaman **disrafias** o **mielodisplasias**, también **defectos del tubo neural** (DTN).

Si el defecto de cierre neural ocurre en el encéfalo, puede dejar defecto óseo craneano que da origen a **encefaloceles**.

A veces el defecto deja protruir al exterior meninges conteniendo LCR que forma un globo: **meningocele**; o dejando un globo de LCR que contiene médula malformada (placa neural) y raíces nerviosas: **mielomeningocele**. Ambas formas en conjunto, con sus variantes, son visibles y se agrupan como disrafias quísticas o abiertas. Dentro de este grupo se considera también la mielosquisis.

Si la médula ha cerrado en su *rafe* posterior con defecto, o con retraso en el desarrollo, hay una amplia variedad de malformaciones, unas interesan al raquis por defecto en el arco posterior de la vértebra y están cubiertas de piel y tejidos subcutáneos, especialmente tejido adiposo que forma lipomas. Son defectos "ocultos" porque no se ven.

Disrafias ocultas (espina bífida oculta)

En la columna hay grados menores de disrafia, sin quiste, en que el defecto de vértebra bífida (que no cierra por atrás) es oculto por piel sana: se las llama espinas bífidas ocultas y son más frecuente en la región lumbosacra. De ellas debe destacarse los siguientes puntos:

- Normalmente la apófisis espinosa y la lámina que la sostiene funden después del nacimiento en las vértebras L1 a L4, radiológicamente se ve hasta el año de edad. La lámina de L5 y del sacro tarda aún más y su fusión tardía en la infancia no constituye enfermedad por sí sola, ni debe considerarse disrafia.
- La piel suprayacente al bifidismo oculto suele estar marcada por estigmas como hemangioma o hipertricosis localizada o un pequeño lipoma lumbar visible y palpable, o por una depresión pequeña u hoyuelo (dimple). Este hoyuelo puede tener lumen y extenderse como tubo de piel que se profundiza ascendiendo a través de músculos y vértebra, atravesando la duramadre y estar unido a la médula, se le llama **trayecto senodérmico** (*dermal sinus tract*) y debe operarse precozmente porque:
  - Es causa de meningitis bacteriana, que incluso pueden repetirse si no se cierra el defecto.
  - Constituye un ancla de la médula que ejerce tracción hacia caudal y la elonga.
  - Si se cierra solo el defecto cutáneo, el trayecto con piel crecerá dentro del raquis como quiste dérmico y comprimirá médula y raíces nerviosas.
  - Suele tener un lipoma intrarraquídeo unido al cono medular.

Diastematomielia. Es una duplicación de la médula en dos hemimédulas en Y, en que cada una retiene funciones casi normales. Ambas mitades reconstituyen una médula única a nivel más bajo, dejando entre ellas una espícula ósea (del cuerpo vertebral hacia el canal raquídeo) que atraviesa la médula anclándola. El tabique óseo o fibroso tracciona a la médula hacia abajo y empeora progresivamente con el crecimiento. Se diagnostica por RM al estudiar una espina bífida oculta y debe operarse para aliviar la médula de la tracción que la elonga.

Engrosamiento o hipertrofia del *filum terminale*. Es una tracción caudal de la médula que le impide ascender cuando el crecimiento diferencial de la columna deje subir la médula, cuyo extremo inferior debe quedar frente a vértebra L1. Esta y otras condiciones que anclan la médula (*tethering cord*) deben ser operadas antes que el crecimiento longitudinal del niño aumente el daño medular por tracción e isquemia. No constituyen urgencias perinatales.

Lipoma medular y lipomielomeningocele. Son lesiones expansivas lumbosacras, con un lipoma que parece intente cerrar una espina bífida oculta. Estos lipomas no son reales neoplasias y actualmente se prefiere llamarlos malformaciones lipomatosas, incluyen médula, raíces nerviosas y *filum terminale*, anclando la médula. La operación debe resecar el lipoma, liberar la médula y las raíces, cerrar herméticamente el plano meníngeo y por último reparar los planos mesodérmicos y cutáneos. Es una cirugía electiva, no urgente, preferible operar

con EMG intraoperatoria o potenciales evocados, evitando dañar estructuras ya malformadas.

Tracción caudal de una médula anclada. Se transmite hasta cervical y tracciona al mielencéfalo por bajo el agujero magno. Así baja el bulbo y parte del cerebelo a columna alta y el cuarto ventrículo queda parcialmente cervical obstruyendo la salida del LCR y agregando hidrocefalia. Esta condición de descenso del cuarto ventrículo se llama malformación de **Chiari**. Agregado a disrafias espinales ocultas o abiertas y siendo asintomático se designa **Chiari II**. Sin embargo, menos del 10% da síntomas, como parálisis de cuerdas vocales, incapacidad deglutoria; rara vez tetraparesia o apnea (síntomas bulbares). Los casos sintomáticos deben ser operados en forma urgente; si hay hidrocefalia operarla o si hay malfunción valvular, corregirla quirúrgicamente de inmediato. Si no hay hidrocefalia, o si esta ya fue bien atendida, operar directamente descomprimiendo el bulbo y cerebelo por vía posterior, con craniectomía de fosa posterior y plastía de duramadre.

Todos los niños bajo sospecha de disrafia oculta deben ser estudiados en forma electiva y el examen de elección es la RM. A veces la ecografía obstétrica prenatal ha mostrado bifidismo óseo. En otros el examen clínico del RN muestra estigmas cutáneos de disrafia oculta o el trayecto seno-dérmico o un lipoma subcutáneo en línea media lumbar. Por último, la sospecha clínica debe partir de una deformidad articular u ósea de extremidad inferior o de una vejiga retencionista que no se explica.

Por RM se puede determinar la forma y extensión de la disrafia oculta para su tratamiento oportuno.

Disrafia abierta o quística (espina bífida abierta o mielodisplasia abierta)

Son las disrafias que dejan herniarse fuera de la espalda un quiste de meninges con LCR, con o sin tubo neural en su interior. Pueden ser de ubicación lumbares o torácicas, más rara vez cervicales y son uno de 3 tipos: meningocele, mielomeningocele y raquisquisis con mielosquisis.

Meningoceles. Son bifidismo o defectos del arco posterior de una o más vértebras con defecto de tejidos mesodérmicos protruyendo un saco de aracnoides y duramadre cubierta de piel, con LCR en su interior. La médula y raíces nerviosas mantienen su posición normal. Son no más del 15% de las disrafias abiertas, preferentemente lumbosacras, pocas veces se agrega hidrocefalia. Más rara vez son cervicales y entonces es frecuente la hidrocefalia secundaria. Si la piel que los cubre se mantiene sana, su corrección quirúrgica es electiva precoz; si se rompen o los cubre un frágil epitelio deben operarse urgentemente.

Lógicamente, no presentan déficit neurológico medular y no tienen deformidades de extremidades inferiores. Siempre deben operarse pues tienen buen pronóstico funcional. Pueden complicarse de ancla medular por hipertrofia del *filum terminale*, que se detecta por RM, ojalá antes de síntomas o signos medulares.

Mielomeningoceles. Son quistes parecidos, pero con médula malformada que se llama **placa neural**, suele estar expuesta en la línea media del quiste de LCR que la solevanta.

Son la mayoría de las disrafias espinales y pueden afectar cualquier segmento de la columna, siendo más frecuente en región lumbar y lumbosacra. Por el daño medular hay déficit motor y sensitivo, a menudo asimétrico. Por ello, suelen tener deformidades congénitas de extremidades inferiores.

La mayoría de los mielomeningoceles presentan hidrocefalia secundaria, de ellas aproximadamente la mitad son graves hidrocefalias congénitas, que permiten diagnóstico ecográfico, así como el de la propia disrafia. La otra mitad desarrolla hidrocefalia después de operar la lesión espinal. Tienen también malformación de Chiari tipo 2.

La evaluación inicial debe observar y consignar:

- Ubicación del mielomeningocele y extensión de su implantación: puede protruir de 1 o 2 vértebras defectuosas o de 6 vértebras bífidas.
- La eventual presencia de xifosis por ausencia de 1 o más cuerpos vertebrales.
- La piel o epitelio que cubre el quiste y su calidad, especialmente buscar si escurre LCR en algún punto, lo que amenaza una inminente meningitis. Conviene pincelar con desinfectante en la piel y si hay placa neural expuesta cubrirla con gasa húmeda con suero fisiológico estéril. El niño se mantiene en decúbito prono, con 2 rollos laterales de compresas, que le equilibren el tronco y la cabeza apoyada en un lado, no más alta que la lesión del raquis (decúbito prono horizontal).
- El examen neurológico de extremidades inferiores incluye: forma y trofismo muscular de cada pierna y pie, movilidad articular o rigidez, tono muscular y movimientos activos o por estimulación: así se determina paraplejía, aparente indemnidad y grados variados de paraparesia. El déficit neurológico determinado es estable, porque la cirugía puede reparar los planos, pero no puede mejorar la función medular.
- También puede haber distensión vesical congénita, que conviene descartar por cateterismo.
- El examen del tono anal, la eversión de mucosa rectal si hay atonía y un reflejo anal sano, permiten hacer pronóstico sobre inervación vesical.
- **Exámenes instrumentales:** buscar hidrocefalia por TC o RM. El tamaño ventricular señala hidrocefalia adquirida luego del cierre quirúrgico. Un mínimo de imágenes incluye ecografía de abdomen y pelvis, especialmente por vejiga neurogénica distendida y malformaciones de riñones y vías urinarias, antes de instalar sonda vesical. También incluye *scanner* cerebral, en el decúbito prono que exige la malformación no reparada, sin contraste. Una TC actualmente demora no más de 1 minuto en hacer los cortes que permiten apreciar la presencia y

cuantía de la hidrocefalia, como su repercusión crónica sobre el parénquima cerebral y la forma y disposición del troncoencéfalo y cerebelo en la fosa posterior por la malformación de Chiari tipo 2, que siempre acompaña a la disrafia espinal abierta.

Con la evaluación de RM espinal tendremos aclarado extensión de la lesión, estado del raquis, pronóstico funcional en cuanto a malformación medular y por RM cerebral la presencia de hidrocefalia antigua. Es habitual que además tengan malformación de Chiari tipo 2.

Puesto que la cirugía no puede curar la lesión medular malformada, solo puede cerrar el quiste y disminuir el riesgo de infección, sin agregarle daño a la médula y tratar la hidrocefalia. También se intenta evitar el anclaje futuro de la placa neural reparada.

Si no hay déficit medular o este es bajo, conviene operar pronto.

Si es de grado regular o grave, se puede operar. Tratando bien la hidrocefalia se procura obtener un niño paraparético e intelectualmente capaz de educación regular.

Si el déficit es grave, y hay antigua hidrocefalia congénita también se opera y mantiene la condición de paraplejía y encefalopatía secuelar, evitando monstruosidades, pero tal condición debe ser conocida por los padres. Especialmente, considerando que estos casos graves suelen no ser urgencias, sino objeto de cirugía electiva. Si no se operan suelen sobrevivir meses e incluso años en muy malas condiciones. La situación es ya dramática para la familia, se torna aún peor y son operados finalmente, meses después, en peores condiciones que en el período neonatal.

La exposición abierta de tejido neural o el escurrimiento del LCR constituyen urgencia quirúrgica. Las lesiones cubiertas de tejido epitelizado o piel permiten planear cirugía electiva.

- Aunque la radiología poco ayuda a decidir, la RM muestra en detalle toda la complejidad de cada variante de la malformación.

Mielosquisis. Es el defecto de piel y mesoderma con apertura de saco meníngeo, que deja expuesta la médula, como placa neural, en el centro del raquis. No tiene quistes, pero por la placa neural expuesta escurre LCR. Se ve como una llaga abierta en el medio de la espalda con placa neural en su centro. Por eso es más difícil de distinguirla en la ecografía obstétrica. Suele interpretarse incorrectamente como mielomeningocele roto, suponiéndole un quiste que hubiera sido rasgado. Es una grave lesión de la médula malformada que siempre deja grave secuela en la función medular, pero como ha dejado salir LCR, no tiene hidrocefalia congénita. La exposición de médula malformada y el escurrimiento externo de LCR, obligan a operar en las primeras horas de vida y así debe tratarse como urgencia, antes que se agregue meningitis. La hidrocefalia que aparece luego del cierre quirúrgico de la lesión es de buen pronóstico funcional.

En los casos de mielomeningocele y de mielosquisis, la paraplejía o paraparesia congénitas se acompañan de deformidades de extremidades inferiores y de vejiga neurogénica, normalmente retencionista y distendida. La neurocirugía aporta solo el tratamiento inicial, requiriendo también de urología y de cirugía del aparato locomotor y luego terapias complementarias múltiples y fisiatría. El manejo global requiere de equipos multidisciplinarios.

ENCEFALOCELE

Se consideran disrafias craneanas a divertículos de meninges que contienen LCR y encéfalo malformado fuera de la cavidad craneana, sean de tamaño pequeño o enorme. Algunos albergan en el quiste una porción de cerebro mayor que la que permanece en posición anatómica dentro del cráneo.

En su forma más frecuente en nuestro ambiente, como en el resto del hemisferio occidental, el defecto o retraso del cierre dorsal del tubo neural (en su rafe posterior) determina un defecto en el hueso occipital que deja salir meninges con encéfalo: **encefalocele occipital.** Más rara vez el defecto óseo en el piso de la fosa anterior deja protruir cerebro hacia las fosas nasales: **encefalocele frontoetmoidal.** Esta forma es más frecuente en algunos pueblos del sur de Asia y de África.

Un encefalocele occipital puede comprender senos venosos y agujero magno y suele contener LCR y encéfalo. Una RM puede aclarar su contenido y permitir una terapia quirúrgica racional y a menudo electiva, incluyendo derivación de LCR, si ello permite rescatar tejido encefálico.

El pronóstico es de serias secuelas mentales y motoras al que escapan algunos casos benignos.

Trauma perinatal (Capítulo 6: *Traumatismo del parto*)

Con ocasión del parto el RN está expuesto a trauma craneoencefálico, con baja frecuencia trauma raquimedular, no tan raras lesiones de plexo braquial y a lesiones de nervios periféricos, como nervio facial. Es importante distinguir deformidades plásticas del cráneo o cefalohematoma subperióstico de resolución espontánea, de más graves fracturas hundidas con lesión del cerebro subyacente, que pueden quedar ocultas al examen clínico. Hay graves traumatismos de laceración cerebral con o sin colecciones hemáticas que requieren ser vaciadas quirúrgicamente, que pueden pasar inadvertidas a la radiología ósea y a la ecografía. También la ruptura de duramadre que deja cerebro herniado bajo cuero cabelludo indemne puede ser inaparente complicándose luego de fractura crecedora. Por eso es destacable agregar al cuidadoso examen clínico un estudio por TC cerebral, sin medio de contraste ni sedación al RN que sufrió un trauma importante del parto. Además aclara responsabilidades en el cuidado perinatal.

El diagnóstico pronto no solo abre posibilidad terapéutica actual, si no evita complicaciones por discrasias sanguíneas o lesiones evolutivas de SNC. Las lesiones que resulten ser exclusivamente extracraneanas son de manejo conservador. Las otras requieren manejo neonatal y neuroquirúrgico concertados.

BIBLIOGRAFÍA

Albright AL, Sun PP, Persing IF. Principles and practice of pediatric neurosurgery. 2nd ed. New York: Thieme, 2008.

Cheek WR. Pediatric neurosurgery. Surgery of the developing nervous system. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1994.

Drake JM, Iantosca MR. Management of pediatric hydrocephalus with shunts. En: McLone DG. Pediatric neurosurgery: surgery of the developing nervous system. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.

Lin KY, Ogle RC, Jane JA. Craniofacial surgery: science and surgical techniques. Philadelphia: WB Saunders, 2002.

Ocal E, Sun PP, Persing JA. Craneosynostosis. En: **Albright AL, Pollack IF, Adelson PD.** Principles and practice of pediatric neurosurgery. 2nd ed. New York: Thieme, 2008.

Scott RM. Management of neurosurgical problems in the neonate. En: Schmidek HH, Sweet WH. Operative neurosurgical techniques. Indications, methods, and results. 3rd ed. Vol 2. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1995; 1255-62.

PROBLEMAS HIDROELECTROLÍTICOS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

68

F. Santelices R. • A. Vogel S.

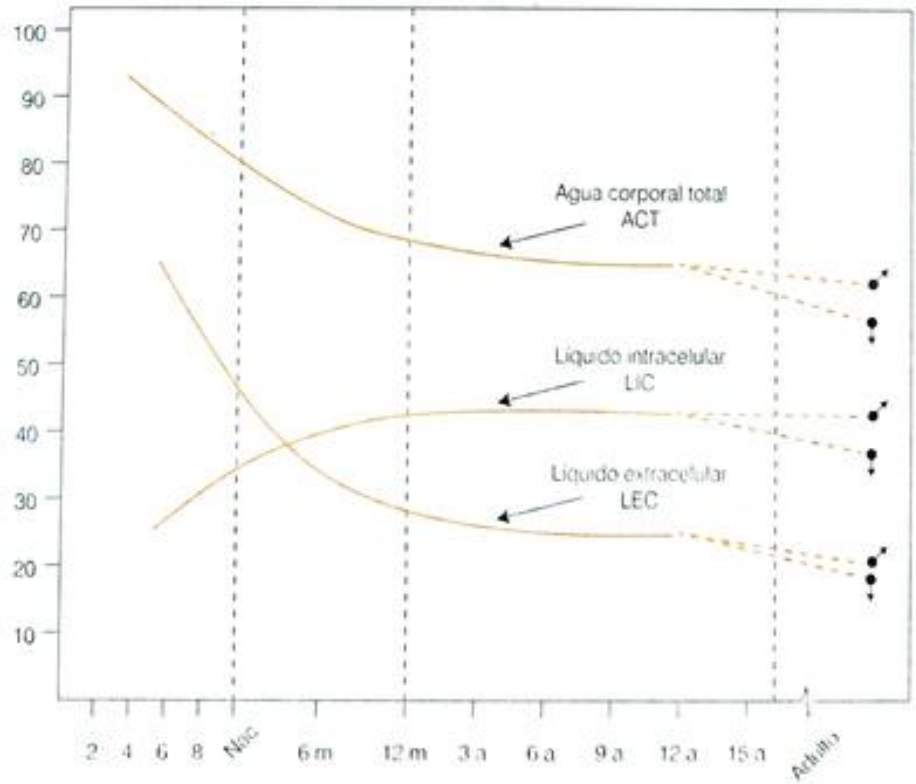
El balance hidroelectrolítico es un componente esencial en el cuidado de neonatos, en particular en aquellos de alto riesgo. Esto es relevante en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) por diferentes razones. Por una parte, presentan mayor contenido de agua corporal total (ACT), reflejando disminución de depósitos de proteínas y grasa durante la vida intrauterina. Además, los RN (especialmente los prematuros) tienen pérdidas aumentadas de fluidos y electrólitos debido a la inmadurez de su piel, riñones e intestino, con alteración de los mecanismos homeostáticos, lo que condiciona que frecuentemente se produzcan alteraciones. Muchas veces reciben gran parte de sus aportes por vía parenteral en forma total o casi total, lo que hace complejo su manejo especialmente durante sus primeros días de vida.

MODIFICACIONES DEL CONTENIDO DE AGUA CORPORAL

El agua corporal total (ACT) engloba los compartimientos de agua intracelulares (AIC) y extracelulares (AEC). Este último dividido en líquido intersticial y plasma.

Etapa fetal. Durante el primer trimestre, el agua corporal total (ACT) constituye el 94% del peso corporal, disminuyendo a medida que avanza la gestación (Figura 68-1). A las 24 semanas, persiste elevada (86% peso corporal), el 60% de la cual forma parte del AEC. La disminución se va produciendo a expensas del aumento del contenido de proteínas y minerales, representando las grasas solo el 2% del peso.

Figura 68-1. Cambios en composición de agua corporal con la edad.



Neonato. En un RN de término, el ACT disminuye a cerca del 75% a expensas principalmente de una mayor disminución del AEC, llegando este a constituir el 44%. Se produce un aumento de los depósitos de grasa, los que forman el 10% al 15% del peso corporal.

Transición de contenido de agua posparto

Durante los primeros 3 días de vida posnatal se produce fisiológicamente una reducción del AEC, que se traduce en una pérdida de peso que oscila entre el 7% y el 15%. Esto se debe en gran parte a la interrupción del flujo de fluidos y nutrientes a través del cordón umbilical sumado a la relativa poca ingesta durante esos primeros días. Por esta razón, durante las primeras 24 a 48 h se produce una reducción del débito urinario, seguido posteriormente de una fase poliúrica, con pérdidas de agua y sodio, que condicionan la baja de peso. La magnitud de este descenso es inversamente proporcional a la madurez. Los RNT presentan una disminución de peso promedio del 5% al 8%, pero en RNMBPN esta puede llegar al 10% o al 15% durante el mismo período.

Estas pérdidas representan una contracción isotónica de los líquidos corporales, siendo parte de un proceso transicional normal y fisiológico, pero debemos preocuparnos si son mayores a lo habitual. Por ello, es importante vigilar clínicamente estos cambios monitorizando el balance hídrico y electrolítico (BHE) a través de la medición de: ingresos/egresos, variaciones de peso y concentraciones séricas de electrólitos. En los RN prematuros, en especial aquellos de MBPN tratamos de lograr los siguientes objetivos:

- Permitir contracción fisiológica posnatal del AEC.
- Permitir pérdida de peso fisiológica 10%.
- Lograr BH negativo y balance de sodio en días 1 a 3.
- Minimizar pérdidas transepidérmicas.

Un fracaso en lograr esto expone a los prematuros a un mayor riesgo de *ductus* arterioso persistente (DAP), enterocolitis necrotizante (NEC) e incluso displasia broncopulmonar (DBP). Hay tres elementos fisiológicos que influyen en el enfoque y cálculo del balance hidroelectrolítico (BHE) que son propios del período de RN, y especialmente críticos en el RNMBP:

- Modificaciones de la composición corporal.
- Función renal.
- Variaciones de las pérdidas insensibles.

Función renal. La producción de orina aumenta desde 2 mL/h a las 20 semanas de EG hasta 50 mL/h a las 40 semanas de vida fetal. La filtración glomerular está presente desde la semana 10 de gestación, aunque la tasa de filtración glomerular (TFG) es baja *in utero*. Como resultado del aumento del flujo sanguíneo renal, la presión arterial media y la permeabilidad glomerular, la TFG aumenta rápidamente durante las primeras horas posparto. El rápido aumento del filtrado glomerular no está determinado por la edad posnatal una vez que la adaptación ha sido completada. Existen elementos como la presencia de *ductus* arterioso persistente o la necesidad de ventilación mecánica que comprometen a TFG, debido a una disminución de la perfusión renal; de hecho es frecuente observar un aumento en la diuresis postextubación.

Función tubular. La ATPasa Na^+-K^+ es la enzima responsable de la reabsorción de sodio por parte del túbulo renal. Se localiza en la membrana basolateral de las células tubulares, y favorece la remoción de sodio del lumen, creando una gradiente electroquímica por medio del contra-transportador Na^+/H^+ y Na^+/glucosa y el cotransportador Na^+/aminoácido, entregando la energía suficiente para la reabsorción de sodio, glucosa y aminoácidos. La concentración de la enzima ATPasa Na^+-K^+ es baja al nacer, en especial en menores de 34 semanas. Su actividad y concentración aumentan rápidamente posparto, contribuyendo a mejorar la capacidad de reabsorción de sodio los primeros días de vida. Todo RN presenta balance negativo de sodio gatillado por aumento del péptido natriurético auricular, contribuyendo a la contracción fisiológica del volumen extracelular. La inmadurez de la función tubular se traduce en una limitada capacidad de retener y eliminar sodio.

Las limitaciones que tiene la capacidad reguladora del riñón neonatal, en especial la del RNMBP, se deben a baja filtración glomerular, transporte tubular inmaduro y limitaciones en la capacidad de dilución y especialmente de concentración. Esto adquiere particular relevancia en situaciones clínicas que lo ponen a prueba. Estas son principalmente: la capacidad de concentración urinaria está disminuida en los riñones neonatales, en particular, en los prematuros. La osmolaridad urinaria en niños mayores y adultos puede alcanzar los 1.500 mOsm/kg, resultando en una retención de líquidos. Los RN solo llegan a concentrar hasta 800 mOsm/kg, siendo aún menor en prematuros, con 600 mOsm/kg. Esta disminución de la capacidad de concentración urinaria repercute en la adaptación a trastornos como aumento de pérdidas de agua libre, (ej.: pérdidas insensibles). Por otro lado, la capacidad de dilución urinaria es normal en neonatos de término, pero disminuida en pretérminos. Al verse expuestos a sobrecarga de volumen, los RNT pueden diluir la orina a 50 mOsm/kg, similar a adultos y niños, pero los prematuros solo a una osmolaridad de 70 mOsm/kg. Todo esto tiene importantes implicancias en los cuidados de los RN al exponerse al riesgo de deshidratación o hipernatremia por excesiva restricción de volumen o, por el contrario, un aporte excesivo puede llevar a una sobrecarga de volumen e hiponatremia.

Pérdidas insensibles. Además de las pérdidas medibles por los riñones y vía gastrointestinal, existen pérdidas adicionales de agua debido a la evaporación a través de piel y tracto respiratorio. Estas pérdidas de agua, llamadas pérdidas insensibles (PI), tienden a ser mayores en prematuros (Tabla 68-1). Un tercio ocurre a través de la vía respiratoria, en tanto que la evaporación por la piel contribuye al 70% de las PI.

Existen varios factores ambientales y neonatales que contribuyen a pérdidas insensibles excesivas (Tabla 68-2). El énfasis en la terapia hidroelectrolítica debe enfocarse en prevenir las pérdidas excesivas.

BALANCE HIDROELECTROLÍTICO Y SUS COMPONENTES

El balance de agua es controlado principalmente por la hormona antidiurética (ADH) que estimula la absorción de agua en túbulo colector. Su secreción es regulada por receptores osmóticos en el hipotálamo, que monitorizan la osmolaridad plasmática y por barorreceptores del seno carotídeo y aurícula izquierda, que monitorizan el volumen intravascular. La secreción de ADH ocurre al aumentar la osmolaridad plasmática sobre 285 mOsm/kg o frente a una disminución del volumen circulante efectivo Este segundo estímulo es mucho menos potente que el regulado por la osmolaridad.

El cálculo de los requerimientos de líquido y electrólitos se basa en la determinación de las necesidades basales, déficit y pérdidas.

El balance consiste en la diferencia entre los ingresos y los egresos de líquidos y electrólitos (BH = I–E). Este cálculo se puede realizar cada 24 h o a intervalos menores si se quiere un monitoreo más preciso. Antes de calcular los líquidos que se indicarán, se debe definir si se quiere un balance negativo, positivo o neutro. La respuesta a esta pregunta debe considerar el peso, los días de vida y la condición clínica. En los primeros días de vida, lo fisiológico es tener un balance negativo por las razones antes expuestas. Posteriormente, en la medida que el prematuro estabiliza su adaptación extrauterina y madura en sus funciones, el aporte de líquidos y electrólitos se efectúa por vía oral y la importancia del BHE de los primeros días es reemplazada por la relevancia que adquiere el aporte nutricional y la evaluación del crecimiento. La presencia de algunas patologías, como el *ductus* arterioso persistente y la asfixia, requiere mayor énfasis en mantener un balance negativo en los primeros días.

Componentes para el cálculo del aporte de líquidos y electrólitos

Líquido requerido para la formación de la orina. Se debe aportar una cantidad de líquido que permita una orina con una concentración de alrededor de 250 mOsm/L. Esto corresponde a un requerimiento de 4 mL por cada mOsm de carga renal. La carga renal de solutos es baja en los primeros días, en que hay escaso aporte exógeno y va aumentando en la medida en que se llega a un aporte calórico completo.

Líquido necesario para reponer las pérdidas insensibles. Estas varían según el peso, edad gestacional, condiciones ambientales y patología (Tablas 68-1 y 68-2). En los RNMBP pueden variar entre 60 a 100 mL/kg/día. Por la gran variación que tienen las PI, esta debe ser ajustada a cada neonato en particular y revisada diariamente según se modifiquen los factores ya mencionados.

Pérdidas gastrointestinales. Son muy escasas en los RNMBP en los primeros días de vida, de 5 a 10 mL/kg al día. En neonatos con diarrea, succión nasogástrica frecuente y ostomías, adquieren mayor importancia.

Agua necesaria para el crecimiento. En los primeros días de vida, en que no se alcanza a sobrepasar significativamente el aporte energético de mantención, es despreciable, por lo que no se contabiliza. Al aumentar el aporte calórico y proteico, se calcula un requerimiento de alrededor de 20 mL/kg/día de agua para la formación de nuevos tejidos.

Existen factores que determinan que los aportes de líquidos deben aumentar:

- Aumento de pérdida de peso (> 3% día o acumulado > 20%).

Tabla 68-1. Pérdidas insensibles según peso de nacimiento

Peso nacimiento	Pérdidas insensibles (mL/kg/día)
< 1.000 g	60-80
1.000-1.500 g	40-60
> 1.500 g	20-30

Tabla 68-2. Factores que afectan pérdidas insensibles en neonatos

Aumentan las PI	Disminuyen las PI
Aumento frecuencia respiratoria	Uso de incubadoras
Lesiones piel	Aumento de humedad ambiental
Defectos congénitos de la piel: gastrosquisis, onfalocele, defectos tubo neural	Humidificación y calefacción del aire inspirado
Aumento temperatura corporal: cada °C aumenta el 30% PI	Uso de gorro
Aumento temperatura ambiental	Bolsa plástica: reduce en el 50%-70% PI. Aumenta la humedad local y limita el movimiento de aire
Uso cuna radiante o fototerapia	
Disminución humedad ambiental	
Aumento actividad motora: llanto	

- Aumento de sodio sérico (> 145 mEq/L).
- Aumento de la osmolaridad urinaria (> 400 mOsm/L).
- Disminución débito urinario (< 1 mL/kg/h).

Se debe considerar restringir líquidos frente a:

- Pérdida de peso insuficiente (< 1% día o acumulado < 5%).
- Disminución del sodio sérico y ganancia de peso (< 130 mEq/L).
- Disminución de osmolaridad urinaria (< 100 mOsm/L).
- Aumento débito urinario (> 3 mL/kg/h).

Medición de ingresos y egresos

Ingresos. Se deben considerar todos los ingresos en forma sistemática:

- Los ingresos reales administrados por vía parenteral y enteral de acuerdo a las indicaciones médicas. Consignar separadamente la administración de coloides (sangre y derivados, albúmina), ya que tienen un significado fisiológico distinto.
- Pesquisar aportes adicionales de líquido y electrólitos que a veces pueden pasar inadvertidos como: el lavado de un catéter umbilical o central; la administración de medicamentos o soluciones en bolo, que no están en las indicaciones consignadas al comienzo del día y estimar líquidos que pueden ingresar por la ventilación mecánica si hay muy buena humidificación del aire.

Egresos. Estos comprenden la medición de la diuresis y otras pérdidas extrarrenales, como son las gastrointestinales y líquidos que se pierden por sondas nasogástricas o de otro tipo (sonda pleural, por ejemplo). Las pérdidas insensibles no se pueden medir directamente. Al efectuar las indicaciones se pueden estimar según el balance del día anterior e integrando factores que lo puedan modificar. Las extracciones de sangre deben consignarse separadamente, ya que tienen una connotación diferente a las pérdidas de líquido no coloidal.

Monitorización estado hidroelectrolítico

Peso corporal. El control seriado de peso corporal puede ser usado para estimar el déficit de líquido en el recién nacido. Los RNT pierden 1% al 3% de peso al día con una baja del 5% al 10% en la primera semana de vida. Los prematuros pierden del 2% al 3% del peso diario, con una pérdida acumulada del 15% al 20% en la primera semana. Poca pérdida de peso podría ser una indicación de restricción de fluidos. Una excesiva baja de peso puede corresponder a pérdida no fisiológica de peso, requiriendo corrección con fluidos. De acuerdo a la variación del peso se tendrá un balance positivo o negativo. Con estos tres elementos se puede calcular las PI de la siguiente forma:

Ingresos contabilizados – (Egresos contabilizados + Pérdida de peso) = Pérdidas no insensibles

Examen físico. Los signos clínicos de deshidratación son poco confiables en el RN. Pérdidas del 10% del peso corporal pueden manifestarse con ojos y fontanelas hundidas, extremidades frías o poco turgor de piel junto a oliguria. Pérdidas > 15% pueden presentar signos de *shock* (hipotensión, taquicardia, pulsos débiles).

Laboratorio. Son importantes la natremia y la osmolaridad plasmática Los valores normales de sodio oscilan entre 135 y 145 mEq/L. Hiponatremia asociada con pérdida de peso sugiere depleción de sodio y requiere suplementación. Hiponatremia y ganancia de peso sugiere exceso de líquido y requiere restricción de volumen. Hipernatremia con pérdida de peso sugiere deshidratación. Hipernatremia con ganancia de peso sugiere exceso de agua y sodio y es indicador de necesidad de restringir volumen.

Débito urinario y osmolaridad urinaria. Rango aceptable de diuresis: 1 a 3 mL/kg/h, y osmolaridad entre 100 y 400 mOsm/L.

Fracción excretada de sodio (FeNa). Es un indicador de la función tubular normal. Tiene valor limitado en prematuros debido a la inmadurez de su función. Esta es igual a:

$$FeNa = \frac{\text{Na urinario x creatinina plasmática}}{\text{Creatinina urinaria x Na plasmático x 100}}$$

Nitrógeno ureico y creatinina sérica. Los niveles de creatinina iniciales no son buenos indicadores de la TFG, ya que reflejan la función renal materna. El seguimiento es esencial, ya que en un RNT sano debiese haber una caída exponencial durante la primera semana de vida.

TRASTORNOS DEL SODIO

El sodio (Na^+) es el principal componente del líquido extracelular (AEC). La dinámica interacción entre la circulación materna, fetal y líquido amniótico a través de la gestación asegura la homeostasis fetal y el suplemento de nutrientes, solutos y agua para el crecimiento. La placenta y las membranas fetales juegan un rol esencial en la regulación de los procesos de transporte porque se comportan como una barrera de baja permeabilidad y contienen mecanismos específicos de transporte transcelular. La transferencia de iones extracelulares (Na^+, Cl^-) ocurre por transporte activo y pasivo. La concentración plasmática fetal de sodio se mantiene estable en relación con la edad gestacional entre las 18 y 40 semanas y es similar o ligeramente menor a la concentración plasmática materna, lo que permite un traspaso pasivo de sodio al feto. La placenta tiene, además, un sistema de transporte transcelular de sodio. El flujo de sodio desde la madre al feto es 10 a 100 veces mayor que la tasa de excreción fetal, por lo que la mayor parte del sodio transferido es regresado a la madre por difusión paralela. Por lo tanto, el flujo de sodio es bidireccional y casi simétrico.

El riñón neonatal tiene capacidad limitada tanto de excretar como de conservar sodio. Los trastornos de la natremia en

los neonatos pueden ser consecuencia de cambios en el sodio corporal total, en el agua corporal o en ambos. Normalmente, como hemos revisado, existe pérdida de agua y sodio en las primeras 48 a 72 h de vida. Por lo tanto, la suplementación de Na^+ debe comenzar después de asegurar la diuresis inicial o frente a una hiponatremia con al menos una baja del 5% al 6% del peso corporal. Los prematuros tienen limitada capacidad tubular para reabsorber sodio y, por consiguiente, pérdidas urinarias aumentadas. Los requerimientos de sodio van de 3 a 5 mEq/kg/día después de la primera semana de vida. Un aporte insuficiente de sodio se va a traducir en un inadecuado incremento ponderal. RNMBP con lactancia materna exclusiva pueden necesitar suplemento adicional hasta las 32 y 34 semanas de edad gestacional corregida.

La influencia de factores hormonales relacionados con la homeostasis del agua y del sodio es distinta en el RN comparada con edades mayores. Existe, por ejemplo, una respuesta renal disminuida a la vasopresina (ADH) que se traduce en una menor capacidad concentradora de la orina. Las concentraciones de renina y aldosterona plasmática son altas en los RN tanto prematuros como de término, sin embargo, en prematuros aumenta sobre valores normales, correlacionándose positivamente con la excreción urinaria de sodio y negativamente con el balance de sodio. La concentración plasmática de aldosterona no cambia con la edad gestacional, sin embargo, la respuesta tubular a la acción aldosterónica es más baja a menor edad gestacional. Esto explica la menor capacidad de retener sodio y excretar potasio en el prematuro. El péptido natriurético auricular (PNA) ejerce diversos efectos fisiológicos, como un aumento de la TFG, natriuresis, diuresis, inhibición de liberación de renina y aldosterona, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Su papel preciso en la homeostasis del sodio es incierto, pero es muy probable que esté involucrado en la regulación perinatal de este. Se ha demostrado que la concentración del PNA está aumentada en los primeros días de vida extrauterina, para descender paulatinamente en forma posterior. Los niveles están aún más elevados en el RNMBP.

Respecto al manejo renal del sodio existen diferencias en la fracción excretada de sodio (FeNa) entre el RN y el adulto, quien excreta menos del 1% del sodio filtrado. En prematuros menores de 30 semanas el FeNa puede exceder el 5% y 6% durante los primeros 3 días de vida, mientras que en RNT alcanza alrededor del 2%. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que la elevada FeNa en prematuros es causada por una deficiencia de la reabsorción tubular de sodio tanto proximal como distal, lo que mejora en la medida que avanza la edad gestacional. En el RNT se produce un aumento transitorio del FeNa inmediatamente después del parto, probablemente asociada con la redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal, aumento de la liberación de sustancias natriuréticas y cambios en la secreción de diferentes hormonas involucradas en la homeostasis del sodio. Después de las 4 h de vida se aprecia una rápida disminución en la excreción de sodio, llegando entre las 24 a 48 h a un FeNa menor al 1%.

Hipernatremia (Na > 150 mEq/L)

En los niños prematuros se debe casi siempre a un balance exageradamente negativo de agua causado por un aumento en las pérdidas insensibles, traduciéndose en una baja de peso mayor a lo esperado. Ocurre en el 30% de los RNMBP durante la primera semana y en más de la mitad después de los 7 días. Si la hipernatremia se asocia con un aumento exagerado de peso, se debe sospechar un aporte de sodio mayor a la capacidad excretora renal, siendo esto común en el RN crítico.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones son variables de acuerdo a su gravedad: inicialmente letargia e irritabilidad neuromuscular; posteriormente fiebre, convulsiones, coma, hipertonía. La hipernatremia incrementa el riesgo de hemorragia intraventricular en prematuros y RN de término. Los rápidos cambios osmóticos producen deshidratación de las células encefálicas, tracción de capilares cerebrales y aracnoides, favoreciendo el sangramiento.

Manejo. El enfrentamiento dependerá de si se trata de una hipernatremia hipo, normo o hipervolémica (ver Figura 68-2). Frente a una hipovolemia grave y cuando el *shock* es inminente, independientemente de la natremia, lo primero es reponer la volemia con expansores de volumen como suero fisiológico, hasta lograr la estabilización hemodinámica. A continuación se debe administrar fluidos hipotónicos con la intención de llegar a una natremia normal lentamente, en no menos de 48 h. La corrección de la hipernatremia no debe superar los 10 a 12 mEq/L por día, debido al riesgo de edema cerebral. Los pacientes con sobrecarga de sodio y función renal normal se tratan con diuréticos de asa, mientras que aquellos con función renal alterada pueden necesitar diálisis.

Hiponatremia (Na < 130 mEq/L)

Se encuentra en alrededor del 1,5% de los RN hospitalizados, ocurriendo en el 40% de los menores de 29 semanas. Se produce por 3 mecanismos generales:

1. Incapacidad de excretar aportes de líquido.
2. Excesivas pérdidas de líquido.
3. Aportes inadecuados de sodio.

Hiponatremia de inicio precoz. Se presenta durante la primera semana de vida.

Es atribuida a una retención de agua por balance positivo, en cuyo caso se verá un descenso insuficiente de peso o ganancia de este. También puede existir una dilución de sodio, cuya causa principal es el aporte exagerado de líquidos (ejemplo: sobreestimación de pérdidas insensibles), especialmente mientras más prematuro sea el RN, ya que existe una relación inversamente proporcional entre edad gestacional y tasa de filtración glomerular que se mantiene aproximadamente hasta las 34 semanas. El papel de las hormonas que participan en la homeostasis del agua es relevante: se han demostrado diversos eventos asociados con la secreción inapropiada de ADH, como la asfixia, enfermedad de membrana hialina, hemorragia intracraneana, dolor, etc. De hecho,

Figura 68-2. Esquema de manejo de la hipernatremia.

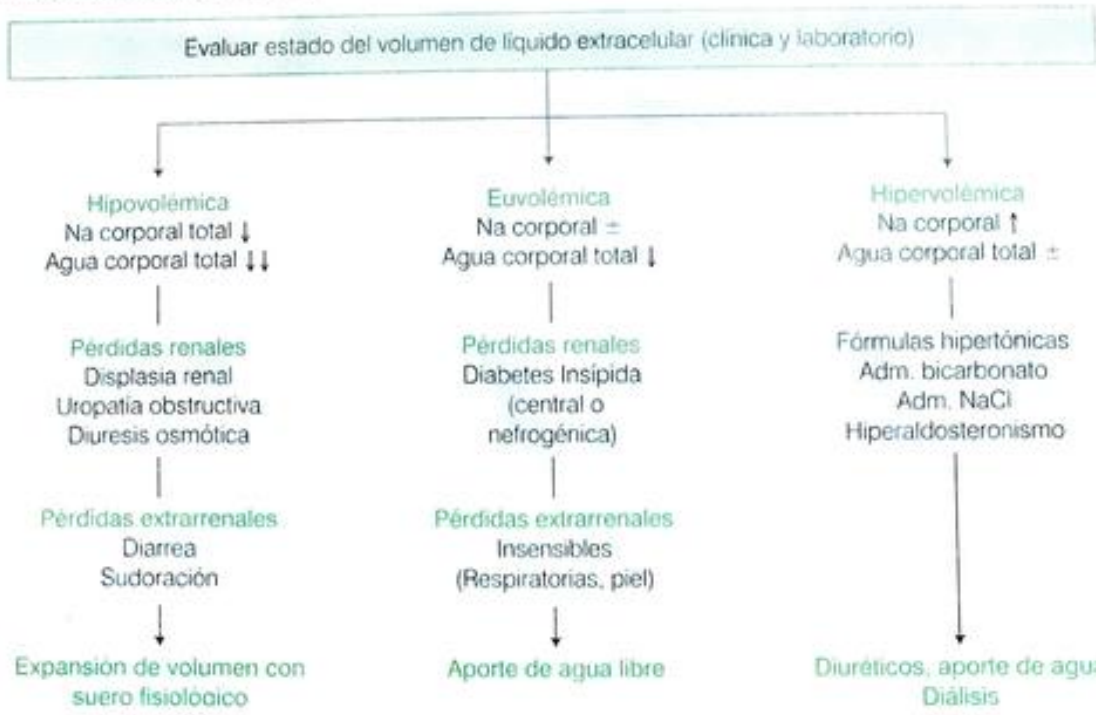
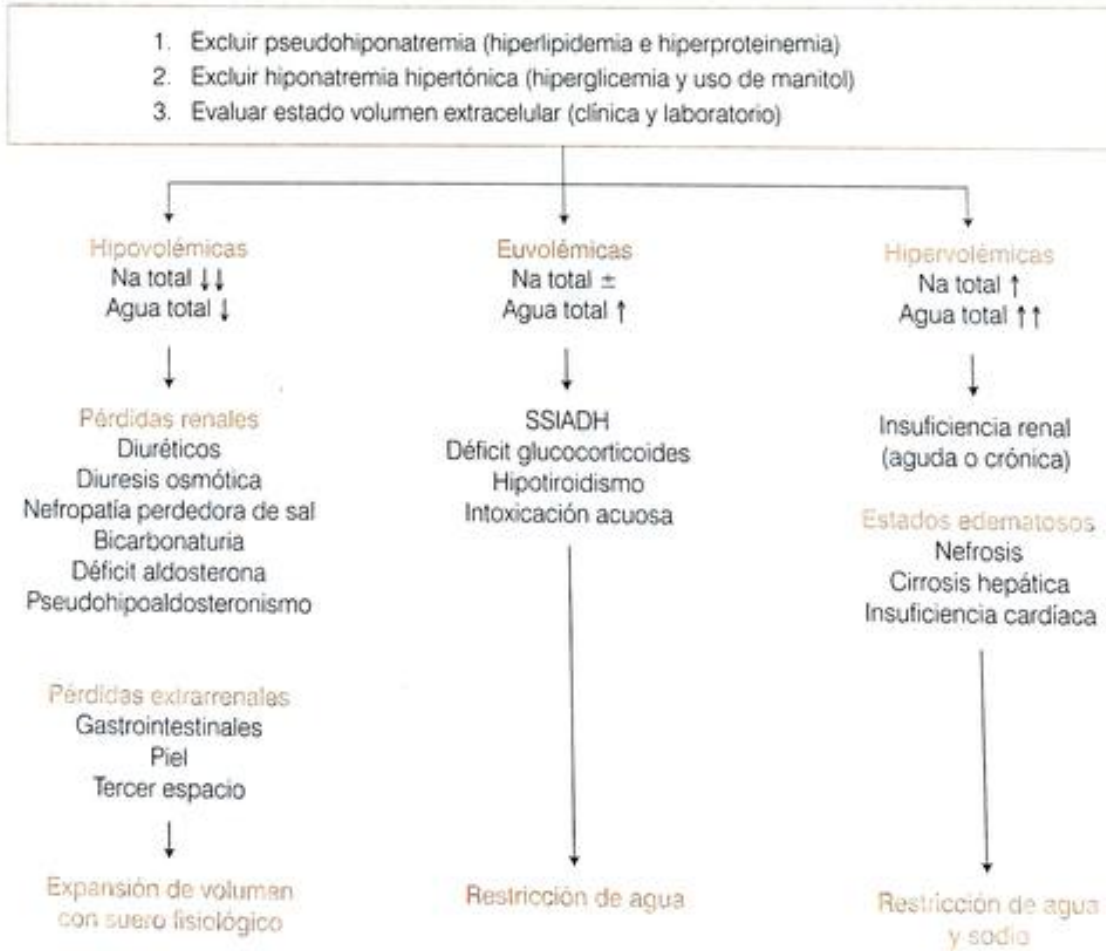


Figura 68-3. Esquema de manejo de la hiponatremia.



en prematuros se ha visto que la mayoría de las alzas en la secreción de vasopresina ocurre por estímulos no osmóticos. Experimentalmente, la hipercapnia y la hipoxia aparecen como potentes estimuladores de la secreción de esta hormona.

Hiponatremia inicio tardío. Usualmente se produce como una combinación de aporte inadecuado de sodio, pérdida renal de sodio y retención de agua libre, manifestándose en forma más tardía después de la segunda semana de vida. La incidencia, gravedad y duración van a depender de la madurez del recién nacido y el protocolo de alimentación recibido. La hiponatremia por balance negativo de sodio se acompaña de una pérdida mayor de peso a lo esperado y se observa en forma más tardía. Uno de los factores contribuyentes sería una mayor excreción renal de sodio por una reabsorción tubular disminuida, que se traduce en un FeNa aumentado, proporcional a la prematurez. La resistencia a la acción de la aldosterona que se observa en el prematuro también influiría en una menor capacidad de absorción intestinal de sodio. En estos casos se debe aumentar el aporte oral de sodio, cuya recomendación varía según los autores, pero en general > de 3 mEq/kg/día. Debe enfatizarse que los dos parámetros más útiles en la evaluación del balance del sodio y agua son la natremia y las variaciones del peso corporal.

Manifestaciones clínicas. Presentación variada según la presencia de una volemia normal, disminuida o aumentada. De acuerdo a esto habrá ganancia o disminución de peso, signos de deshidratación o de sobrecarga circulatoria. Las manifestaciones más graves son a nivel neurológico, asociado principalmente con concentraciones plasmáticas menores a 120 mEq/L o de rápida instalación. La sobrehidratación cerebral se traduce en apatía, letargia, náusea, vómitos, anorexia, compromiso de conciencia, apneas, convulsiones y coma. Las hiponatremias de desarrollo lento pueden ser asintomáticas o tener manifestaciones muy sutiles.

Manejo. Depende de la magnitud y de la duración de la hiponatremia. Las hiponatremias sintomáticas y/o menores a 120 mEq/L deben recibir solución salina hipertónica al 3% en volumen suficiente para restaurar el sodio plasmático a 125 mEq/L. Los mEq de sodio necesarios para alcanzar la natremia deseada pueden calcularse con la siguiente fórmula:

$$\text{mEq de sodio} = 125 - \text{Natremia actual (mEq/L)} \times (0{,}6 - 0{,}9^{*}) \times \text{peso (kg)}$$

* Espacio de distribución del sodio; variable en el RN, mayor a menor EG (0,9 en < 1 kg).

Esta corrección debe alcanzarse en aproximadamente 4 a 6 h, ya que se ha descrito deterioro neurológico y desmielinización pontina en correcciones muy rápidas. Una vez obtenida una natremia de 125 mEq/L, la corrección posterior debe alcanzarse en 24 a 48 h, y como se muestra en la Figura 68-3, la terapia dependerá del estado del volumen extracelular. Pacientes con hiponatremia hipovolémica requieren administración de suero fisiológico en cantidad suficiente para restaurar la volemia, seguida de la administración de solución de glucosa más NaCl al 0,45%. El paciente euvolémico generalmente requiere solo restricción de agua, a excepción de pacientes muy graves con SIADH o intoxicación acuosa que son manejados con furosemida intravenosa seguida de solución salina hipertónica. El tratamiento de la hiponatremia hipervolémica comprende la restricción de agua y sodio, los diuréticos, y en casos graves asociados con insuficiencia renal, la diálisis u otras formas de reemplazo renal. En la corrección de las hiponatremias, una vez determinado si se deben a exceso de agua o déficit de sodio corporal total, son útiles los siguientes parámetros para calcular el aporte de agua y sodio:

Por déficit de sodio:

- Calcular el déficit de sodio, mediante la fórmula:

$$\text{Na normal} - \text{Na real} \times (0{,}6 - 0{,}9) \times \text{kg de peso}$$

- Calcular el sodio de mantención. Se suma el déficit calculado de sodio más el requerimiento normal de los líquidos de 24 h, aportándose la mitad en las primeras 6 a 8 h. Luego se controla la natremia y se realizan nuevamente los cálculos hasta obtener natremia de 135 a 140 mEq/L.

Por exceso de agua:

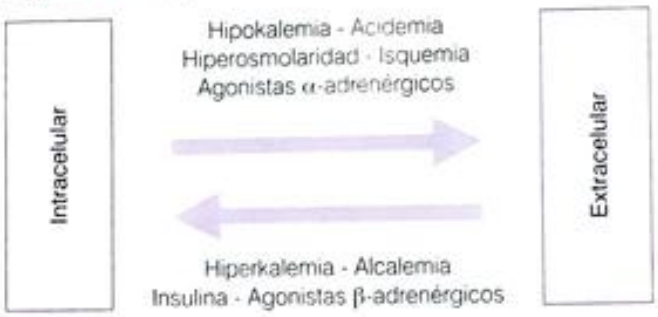
- Restringir el aporte hídrico para obtener balance negativo.
- Considerar diuréticos.
- Aumentar aportes de Na.

TRASTORNOS DEL POTASIO

Aproximadamente el 98% del potasio (K^+), catión esencial para muchos procesos celulares, se encuentra en el espacio intracelular, a una concentración de 100 y 150 mEq/L. En el plasma la concentración es solo de 3,5 y 5 mEq/L, dependiendo esta del K^+ corporal total y de la distribución de este ion entre el intra y extracelular. La gradiente se mantiene por el paso activo del K^+ hacia la célula por el intercambio con sodio mediado por la bomba ATPasa Na^+-K^+ de la membrana celular. La actividad de esta bomba está influenciada por catecolaminas, insulina y otros factores. La distribución del K^+ entre el extra e intracelular también depende del pH. Un aumento de 0,1 unidades de pH disminuye el K^+ plasmático en aproximadamente 0,6 mEq/L.

No existe información en cuanto a diferencias entre los factores que controlan la distribución del K^+ intra y extracelular entre adultos y neonatos. Sin embargo, estudios en RN confirman que β catecolaminas e insulina estimulan el movimiento de K^+ desde el espacio extracelular al intracelular (Figura 68-4). El riñón es el principal órgano excretor de K^+ y es responsable de la regulación de su balance. El K^+ se filtra libremente a través del glomérulo. El 60% y 70% es reabsorbido por el túbulo proximal. Su reabsorción continúa en el asa de Henle, de manera que solo el 10% del K^+ filtrado

Figura 68-4. Esquema de distribución del potasio.



alcanza el túbulo distal. La reabsorción en el segmento distal del túbulo distal y colector determinará la magnitud del K^+ excretado. La tasa de excreción de K^+ tras una administración exógena es menor en neonatos inmaduros o prematuros. La secreción (determinada indirectamente por la gradiente de concentración de K^+ transtubular, reflejo de la acción de aldosterona en el nefrón distal) es menor en prematuros durante las primeras 2 semanas de vida, que en neonatos de término en condiciones basales.

Dado que el K^+ intracelular es 50 veces mayor que el extracelular, cambios en el balance interno del K^+ pueden llevar a cambios agudos del K^+ plasmático que ocasionen riesgo vital. Los cambios en la kalemia ocurren tardíamente en situaciones de alteraciones del balance de K corporal total.

Hiperkalemia

Los niveles séricos de K están normalmente elevados en el RN en relación con los niños mayores, con valores aún más altos en el prematuro. Se considera hiperkalemia una concentración de K plasmática > 6 mEq/L en RNT y > 6,5 mEq/L en prematuros < 1.000 g.

En el RN existen condiciones que favorecen la hiperkalemia. La asfixia, la acidosis metabólica, el daño tisular y la hemólisis favorecen la transferencia de K^+ desde el intra al extracelular. Por otra parte, hay una excreción renal de K^+ disminuida, siendo esta la vía principal de excreción del ion. Los factores que participan son la tasa de filtración glomerular disminuida, especialmente en el prematuro y en los primeros días de vida, la insensibilidad tubular a la aldosterona. La acidosis metabólica disminuye la secreción tubular de K^+ y junto con la hipoxia, por mecanismo de redistribución, disminuyen el flujo plasmático renal, agravando esta situación. No se deben olvidar situaciones como el aporte extra de K^+ a través de algunos medicamentos, como la penicilina potásica; también la retención de K^+ que producen algunos diuréticos (espironolactona, triamterene) e inhibidores de la ECA (cuya administración en RN menores de 44 semanas postconcepcionales está proscrita por el riesgo de displasia renal). Por último, existen patologías congénitas como el hipoaldosteronismo y algunas formas de acidosis tubular renal distal, que pueden perpetuar una hiperkalemia en ausencia de los otros factores antes mencionados. La causa más frecuente de hiperkalemia aguda en la UCI neonatal es un aumento elevado de aportes exógenos de K^+.

La presentación de la hiperkalemia suele ocurrir dentro de las primeras 24 horas de vida. Aquellos pacientes con bajos flujos urinarios u otros factores de riesgo están particularmente predispuestos. Por lo mismo, el aporte de K^+ debe comenzar solo cuando estas variables se encuentren estabilizadas.

Hiperkalemia no oligúrica. La concentración plasmática de K+ aumenta en las primeras 24 a 72 h de vida en prematuros aún en ausencia de aportes exógenos o falla renal. Esto es resultado del movimiento transcelular de K^+ desde el espacio intracelular al extracelular. Ocurre en un momento en que la excreción renal de K^+ está restringida por una baja tasa de filtrado glomerular y una relativamente baja FeNa, lo que limita el paso de agua y sodio al nefrón distal. La razón de este traspaso no está dilucidada. Sin embargo, sabemos que se presenta en el 25% a 50% de los prematuros < 1.000 g. Sin necesitar tratamiento, la concentración de K^+ disminuye con el inicio de la diuresis y natriuresis fisiológica, produciendo a su vez un aumento de kaliuresis. De hecho, muchos prematuros con hiperkalemia no oligúrica, presentan hipokalemia tras el aumento de diuresis y natriuresis si no se administra K^+ exógeno.

Manifestaciones. La clínica habitual caracterizada por debilidad muscular, parestesias y parálisis, pueden pasar inadvertidas en el RN, por lo que el monitoreo electrocardiográfico suele ayudar en su diagnóstico (ondas T picudas, aumento del intervalo P-R, QRS ancho, progreso a fibrilación ventricular (Figura 68-5).

Manejo. Medidas a considerar para tratamiento:

- **Suspender el aporte de K^+.**
- **Estabilización eléctrica del miocardio:** gluconato de calcio al 10% 1 a 2 mL/kg iv lento o cloruro de calcio al 10% 0,2 a 0,3 mL/kg iv lento, monitorizando frecuencia cardíaca.
- **Corrección de la acidosis metabólica:** bicarbonato de sodio 1 a 2 mEq/kg iv.
- **Quelantes de potasio: kayexalate:** 1 g/kg en enema disuelto en SG 10%. Con un tiempo mínimo de retención de 30 min, produce una disminución de la kalemia de 1 mEq/L.
- **Insulina + glucosa hipertónica.** Insulina humana 0,05 U/kg + glucosa 10% 2 mL/ kg en bolo, seguido de una infusión continua de glucosa 10% a 2 a 4 mL/kg/h, más insulina humana (10 U/100 mL) a 1 mL/ kg/h. El ajuste de acuerdo a la glicemia es más fácil con la preparación individual de ambas soluciones.
- **Estimulación β-adrenérgica:** salbutamol en nebulización 0,3 mL en 3,5 de suero fisiológico, repetible según necesidad. La infusión de drogas con efecto β-adrenérgico produce disminución de la kalemia tanto por el bloqueo de la bomba Na-K-ATPasa como por la mejoría de la perfusión renal en condiciones clínicas de

Figura 68-5. Alteraciones electrocardiográficas asociadas a hiperkalemia.

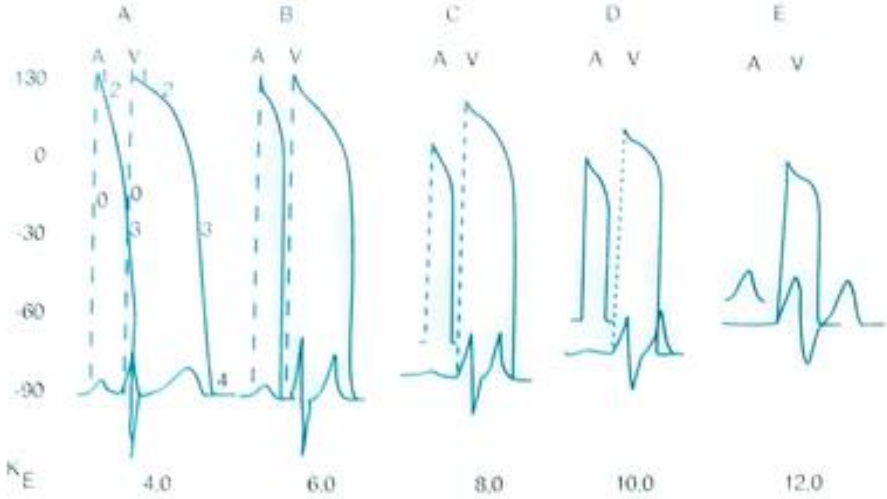
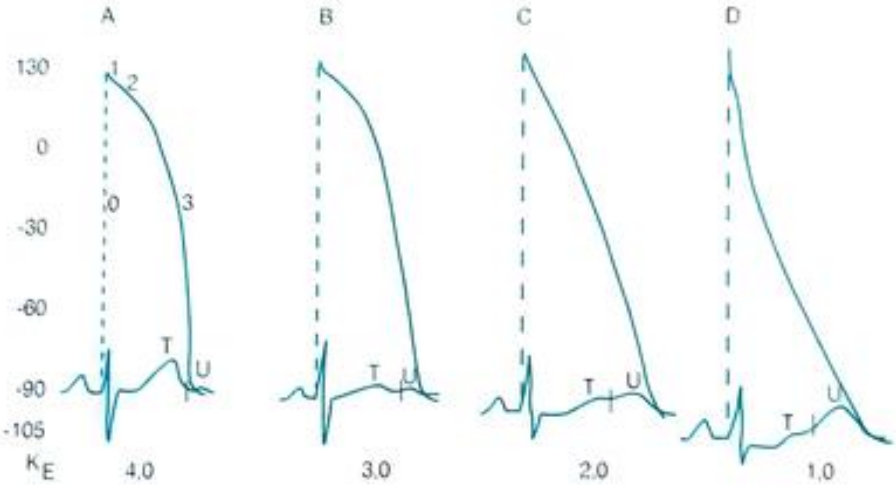


Figura 68-6. Alteraciones electrocardiográficas asociadas a hipokalemia.



disfunción cardíaca o hipotensión. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que la maduración de los receptores β-adrenérgicos y dopaminérgicos renales es tardía, por lo que en prematuros su utilidad es discutible.

- **Diuréticos de asa:** furosemida, 1 mg/kg. Ejerce su acción al aumentar la excreción tubular de K^+.
- **Remoción externa de K^+:** diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemodiafiltración y exanguinotransfusión.

Hipokalemia

Se considera hipokalemia a una concentración de K^+ plasmático < 3,5 mEq/L. El K^+ corporal total disminuido se puede deber a una ingesta insuficiente o a pérdidas aumentadas. La hipokalemia sin pérdida de K^+ corporal total puede ocurrir por movimiento del ion desde el extra al intracelular. Una de las principales causas es el tratamiento con diuréticos; como resultado de la estimulación distal de la secreción de K^+ por el aumento de entrega de agua y sodio. Sin embargo, el aumento de aldosterona, catecolaminas, vasopresina y la alcalosis también resultan en un aumento de la captación celular de K^+ por parte del intracelular.

Manifestaciones. Al igual que en la hiperkalemia, la clínica (letargia, confusión, tetania, íleo, paresia) puede pasar desapercibida. Se puede manifestar con alteraciones electrocardiográficas: onda T deprimida, depresión del segmento ST, aparición ondas U y prolongación del intervalo QT (Figura 68-6).

Manejo. Debido a que los cambios en la concentración de K^+ pueden tener efectos significativos sobre la irritabilidad cardíaca y neuromuscular, grandes cargas de K^+ pueden ser mal toleradas aún con una grave depleción de K^+ intracelular. Por lo tanto, es prudente reponer lentamente el déficit de K^+, y cada vez que sea posible es preferible utilizar la vía oral. Hipokalemias leves o asintomáticas pueden ser tratadas con aportes orales de KCl entre 3 a 5 mEq/kg al día. Hipokalemias

Tabla 68-3. Causas de hipocalemia

Déficit de aporte: oral, fluidos intravenosos	**Pérdidas renales:**
	- Drogas: diuréticos, antibióticos, corticoides
	- Poliuria
Captación intracelular aumentada: alcalosis, hiperinsulinismo y actividad β-adrenérgica	- Diuresis osmótica
	- Hipercalcemia - Hipomagnesemia
	- Trastornos ácido-base: acidosis metabólica con pérdida de bicarbonato, ATR tipo I y II
Pérdidas gastrointestinales: diarrea, vómitos, fístulas	- Enfermedades renales primarias
	- Hiperaldosteronismo primario y secundario
	- Sd. Liddle (pseudohiperaldosteronismo)
	- Síndrome de Bartter

graves o sintomáticas pueden requerir corrección rápida, con una infusión máxima de KCl de 0,3 a 0,5 mEq/kg/h iv, bajo estricto monitoreo electrocardiográfico.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO

El período neonatal es el momento de la vida en que se observa la más alta frecuencia de trastornos del equilibrio ácido-básico. Esto se debe a mecanismos renales compensatorios inmaduros (especialmente en prematuros), al debut de patologías en que hay aumento en la producción de ácidos (o bases) endógenos o una inadecuada eliminación de estos y, por último, a situaciones de alteración de este equilibrio producidas durante el manejo médico del recién nacido enfermo.

Definiciones. La concentración de hidrógeno (H^+) está estrechamente regulada por sistemas *buffer* intra y extracelulares y por mecanismos de compensación renales y respiratorios. El rango normal de concentración de H^+ en el líquido extracelular va entre 35 y 45 mEq/L, lo que se traduce en un pH entre 7,35 y 7,45, a excepción del período neonatal inmediato en que el pH es menor. Un pH bajo 7,35 se considera acidemia, la que puede ser causada por acidosis metabólica o respiratoria. Por otro lado, un pH sobre 7,45 se denomina alcalemia y puede ser causada por alcalosis metabólica o respiratoria.

La mantención del pH sérico dentro de rangos fisiológicos requiere de dos procesos:

- **Compensación aguda**: lograda por un sistema de buffer intra y extracelular.
- **Compensación a largo plazo**: lograda por excreción renal de ácido o base.
- **Compensación respiratoria.**

Compensación aguda. Tras un cambio rápido del pH sérico por ganancia o pérdida de ácido o base, se desarrollan mecanismos de *buffer* intracelular y extracelulares, que ayudan a llevar el pH a rangos fisiológicos. Al disminuir el pH, el H^+ entra a la célula a través de un intercambiador de H^+/K^+. $H+$ es tamponado por mecanismos intracelulares, incluyendo hemoglobina, fosfatasas orgánicas o hidroxiapatita a nivel óseo. Al contrario, cuando el pH aumenta, el H^+ sale de la célula por el intercambiador con K^+. Una acidosis metabólica habitualmente se asocia a hiperkalemia, mientras que la alcalosis metabólica, a hipokalemia. El principal mecanismo de *buffer* del AEC es mediado por el sistema de anhidrasa carbónica, como se muestra en la siguiente fórmula:

$$H^+ + HCO_3^- \Leftrightarrow H_2CO_3 \Leftrightarrow H_2O + CO_2$$
$$\text{AC} \qquad\quad \text{AC}$$

La regulación de la excreción de dióxido de carbono (CO_2) por el sistema respiratorio mejora la eficiencia de este sistema de *buffer* para llevar el pH a un rango fisiológico. En presencia de anhidrasa carbónica (AC), el ácido carbónico (H_2CO_3) se mantiene en equilibrio con el CO_2. Aumentos de la producción de ácidos llevan a un consumo de HCO_3^- y aumento de H_2CO_3 y de CO_2. CO_2 atraviesa la barrera hematoencefálica, resultando en una disminución de pH. Esto estimula el centro respiratorio produciendo un aumento de la ventilación, con consiguiente disminución de la concentración de CO_2 dentro de las 12 a 24 h. La compensación respiratoria inversa ocurre en respuesta a sobrecarga de base, que lleva a un aumento del H_2CO_3, resultando en hipoventilación y acumulación de CO_2.

Compensación a largo plazo. La mantención de un pH normal a largo plazo depende de un balance entre la producción o ingesta de ácidos y base y su metabolismo o excreción.

La mayor parte de la carga diaria de ácidos es producto de funciones metabólicas obligatorias; una importante proporción la representa la excreción de CO_2, generando los llamados ácidos volátiles.

La hipoventilación o la hiperventilación llevan a retención o eliminación de CO_2 respectivamente, generando acidosis o alcalosis según el caso. La actividad metabólica también produce una carga ácida no volátil de 1 a 2 mEq/kg/día. La

mantención del equilibrio ácido-base depende la excreción renal de la carga diaria de ácidos.

El riñón juega un papel fundamental en la mantención del pH plasmático a través de tres funciones:

- La reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-) filtrado.
- La excreción de la carga diaria de ácidos más los aportes adicionales secundarios a procesos patológicos como acidosis láctica por sepsis o pérdida de bicarbonato por diarrea. La eliminación de H^+ se produce por dos mecanismos a nivel renal: amoniogénesis y titulación por sulfatos o fosfatos.
- Compensación por cambios del pH sérico secundario a trastornos respiratorios primarios.

Aunque los aspectos respiratorios y metabólicos del balance ácido-básico en el feto son manejados por la placenta, el riñón neonatal debe asumir abruptamente el control de las funciones metabólicas al nacer. Los RN tienen una reducida capacidad para acidificar la orina comparados con el adulto: el pH urinario en prematuros es comúnmente mayor a 6,0, promediando 5,4 al final de la primera y 5,0 al final de la segunda semana de vida; esto indica que la capacidad de acidificar la orina va aumentando con la maduración. Esta situación se debe, entre otras, a tres razones:

1. El neonato prematuro o de término tiene un umbral menor de reabsorción de HCO_3^-, este se encuentra en alrededor de 18 mEq/L en el pretérmino y 21 mEq/L en el de término; alcanza los valores del adulto (24 a 26 mEq/L) durante el primer año de vida. Además, la permeabilidad aumentada de los canales intracelulares puede permitir un flujo retrógrado de HCO_3^- disminuyendo su reabsorción neta.
2. El riñón inmaduro posee una capacidad disminuida de secretar H^+ por el túbulo, debido a una menor capacidad de producción de NH_3^- NH_4^+, y a una reducida disponibilidad de ácidos titulables, especialmente fosfatos.
3. En esta etapa existe una menor habilidad tubular para secretar ácidos orgánicos, lo que adquiere especial importancia en problemas metabólicos congénitos e intoxicaciones por drogas.

La reabsorción de bicarbonato ocurre predominantemente en el túbulo proximal, en que el 60% a 80% del filtrado es reabsorbido. El HCO_3^- no se reabsorbe a través de un transportador específico, si no que por mecanismos indirectos, donde juega un rol primordial la anhidrasa carbónica. El efecto neto es que por cada H^+ secretado se reabsorbe una molécula de HCO_3^- filtrado.

ENFRENTAMIENTO DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS ÁCIDO-BASE

En un trastorno ácido-base, por ejemplo, una concentración plasmáticas baja de bicarbonato puede indicar un trastorno primario de acidosis metabólica o puede representar una compensación metabólica de una alcalosis respiratoria primaria.

Para realizar un diagnóstico diferencial es fundamental hacer las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es el trastorno primario?
- ¿Cuál es la compensación secundaria?
- ¿Es apropiada la compensación?

Para distinguir si un trastorno es primario o secundario es necesario conocer el pH de plasma, bicarbonato sérico y nivel de CO_2, dado que pueden haber episodios mixtos o combinados con más de un proceso primario presente. Estos se sospechan cuando la compensación es distinta al rango esperado. A continuación se presenta un cuadro con las compensaciones esperadas.

Tabla 68-4. Compensaciones de alteraciones ácido-base

	Trastorno primario	Compensación
Respiratorio	ΔpCO_2	ΔHCO_3
Acidosis aguda	↑ 1 mmHg	↑ 0,1 mmHg
Alcalosis aguda	↓ 1 mmHg	↓ 0,25 mmHg
Acidosis crónica	↑ 1 mmHg	↑ 0,5 mmHg
Alcalosis crónica	↓ 1 mmHg	↓ 0,5 mmHg
Metabólico	ΔHCO_3	ΔpCO_2
Acidosis	↓ 1 mEq/L	↓ 1,25 mmHg
Alcalosis	↑ 1 mEq/L	↑ 0,2-0,9 mmHg

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica es común en este grupo etario y puede deberse a una producción de ácidos mayor a su excreción, o a pérdidas aumentadas de bicarbonato, renales o extrarrenales.

Fetal. La respuesta compensatoria renal y pulmonar por cambios en el pH está limitada por los niveles de madurez fetal y el ambiente materno. La unidad materno-placentaria realiza la mayoría de las funciones compensatorias; el riñón fetal contribuye de forma limitada al balance ácido-base. La placenta juega un rol esencial en este proceso. La principal causa de acidosis metabólica es hipoxemia fetal por trastornos de flujo sanguíneo uteroplacentarios que originan un metabolismo anaeróbico con acumulación de ácido láctico.

Neonatal. Las causas más frecuentes las podemos clasificar, de acuerdo a sus mecanismos de producción, según el anión gap: $Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)$, y su rango normal va entre 5 a 15 mEq/L.

De acuerdo a su valor, la acidosis metabólica se clasifica en:

- **Acidosis metabólica con anión gap elevado:** se observa en situaciones de adición, aumento en la producción o retención de un ácido fuerte, como ocurre en la acidosis

Tabla 68-5. Causas más frecuentes de acidosis metabólica neonatal

Anión gap aumentado (normoclorémicas)	Anión gap normal (hiperclorémicas)
Acidosis láctica: hipoxemia, asfixia, *shock*, sepsis, errores congénitos del metabolismo de carbohidratos	Pérdidas de HCO_3: diarrea, ileostomía Anastomosis ureterointestinal
Insuficiencia renal	Acidosis tubular renal: distal y proximal
Cetoacidosis, acidosis orgánica: errores congénitos del metabolismo de aminoácidos	Inhibidores de anhidrasa carbónica Deficiencia mineralocorticoidea
Toxinas exógenas: salicílicos	Administración de ácidos. Ej.: HCl, arginina Cl. Producción aumentada de ácidos: hiperalimentación y fórmulas hiperproteicas

láctica o en algunos errores congénitos del metabolismo. Las causas más frecuentes son hipoxemia e isquemia secundaria a asfixia perinatal; trastornos vasorreguladores o disfunción miocárdica por inmadurez, sepsis o asfixia; falla pulmonar grave con o sin hipertensión pulmonar, cardiopatías congénitas y depleción de volumen.

- **Acidosis metabólica con anión gap normal:** producida por pérdida de bicarbonato, con la consecuente elevación del cloro plasmático (para mantener la electroneutralidad). Los prematuros habitualmente desarrollan acidosis metabólica leve o moderada con anión gap normal, que usualmente es consecuencia de una disminución en la reabsorción de bicarbonato por los riñones.

Manifestaciones. Inicialmente es poco sintomática, puede presentarse con taquipnea e hiperpnea, en casos más graves hay letargia, apneas, vómitos, espasticidad y estado de coma como manifestación de la acidosis en el SNC.

Manejo. La corrección de la causa es la medida terapéutica más importante. En los casos de acidosis metabólica con anión gap elevado, el uso indiscriminado de HCO_3^- puede ser riesgoso para el neonato; se debe reservar su uso para acidemias graves, con pH < 7,2. Por otro lado, el uso de base tiene un importante rol terapéutico en las acidosis metabólicas con anión gap normal, particularmente en la acidosis tubular renal. Debemos recordar que la acidosis metabólica crónica produce, entre otras cosas, retraso del desarrollo pondoestatural.

Fórmula para calcular HCO_3^- a infundir:

$$(HCO_3^- \text{ deseado} - HCO_3^- \text{ actual}) \times \text{Peso (kg)} \times 0{,}6 \text{ (vol. de distribución del } HCO_3^-)$$

Se considera al HCO_3^- deseado como de 15 mEq/L. Se infunde la mitad de lo calculado en 1 h y el resto en las siguientes 6 a 8 h.

Alcalosis metabólica

Se produce por pérdidas exageradas de ácidos corporales o por ingestión excesiva de base. El riñón es habitualmente muy eficaz en la excreción de excesos de base, pero este mecanismo puede estar alterado por dos razones:

1. La contracción del volumen intravascular y la hipokalemia, que estimulan la pérdida de H^+ al inducir un aumento en la reabsorción proximal de Na^+ e indirectamente estimular el eje renina-angiotensina-aldosterona.
2. En casos de sobreproducción de mineralocorticoides, en que se estimula la secreción distal de H^+ y, por ende, de cloro (cloro urinario > 20 mEq/L).

Manifestaciones. Habitualmente asintomática. La hipoventilación compensatoria puede asociarse, en casos graves, con alteraciones neuromusculares que incluyen letargia, debilidad, calambres musculares, apneas, taquicardia supraventricular y arritmias ventriculares. La alcalosis metabólica se observa frecuentemente en prematuros con displasia broncopulmonar que reciben terapia prolongada con diuréticos.

Manejo. En los casos en que existe contracción de volumen, la administración de fluidos y NaCl es muy efectiva. En muchas situaciones también hay una depleción asociada de K^+, lo que debe ser corregido con KCl; la hipokalemia es un factor de perpetuación de la alcalosis metabólica. Cuando existe una producción anómala de mineralocorticoides, la terapia es la remoción del tejido secretor. Es muy infrecuente que se requiera del uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida, o la infusión de ácidos fuertes en neonatos con este trastorno.

Acidosis respiratoria

La acidosis respiratoria se produce cuando hay disminución de la ventilación alveolar y retención de CO_2, ya sea por patología pulmonar o de vía aérea o por inadecuada expansión pulmonar (patología osteoneuromuscular). En la acidosis respiratoria del RN se producen mecanismos pulmonares compensatorios que llevan a la eliminación de dióxido de carbono, llevando a una disminución de este y aumento del pH. La rápida activación de esta compensación es el resultado del movimiento libre de CO_2 a través de la barrera hematoencefálica, llevando a cambios de la concentración de ion H^+ del líquido cefalorraquídeo.

Tabla 68-6. Causas de alcalosis metabólica

Generación de alcalosis metabólica	Mantención de alcalosis metabólica
Pérdidas de H^+	Falla renal
Gastrointestinal: vómitos, sonda NG, clorhidrorrea congénita	Depleción de volumen extracelular
Síndrome de Bartter/Gitelman	Elevación de mineralocorticoides
Ganancia de HCO_3	Hipokalemia
Base exógena: HCO_3, citrato, acetato y lactato	Hipocloremia
Contracción de volumen extracelular	
Fibrosis quística	
Uso prolongado de diuréticos de asa	

Manifestaciones. El cuadro clínico está determinado en gran medida por la patología primaria, a lo que se agrega sintomatología de la hipoxemia y/o retención de CO_2 (letargia). La principal manifestación es la dificultad respiratoria. Aunque la estimulación del centro respiratorio por aumento de dióxido de carbono, aumenta rápidamente la frecuencia respiratoria, la eliminación de CO_2 por los pulmones es limitada, tanto por inmadurez como por compromiso de parénquima. Los riñones juegan un rol fundamental reteniendo bicarbonato, aun considerando que esta compensación es limitada por la inmadurez de las funciones tubulares.

La terapia depende de la causa; frecuentemente, requiere de asistencia ventilatoria que ayude a disminuir la retención de CO_2.

Alcalosis respiratoria

La alcalosis respiratoria es rara en Neonatología, a excepción de la producida iatrogénicamente por ventilación asistida. También puede deberse a la estimulación de centros respiratorios (por ejemplo, en enfermedades del SNC, fiebre, uso de drogas como salicílicos y epinefrina, insuficiencia hepática, sepsis, etc.); de quimiorreceptores periféricos (hipoxia por diversas causas) y de receptores intratorácicos (embolia pulmonar, neumonía). El cuadro clínico depende de la causa subyacente. En general, la alcalosis respiratoria no iatrogénica es leve y autolimitada.

BIBLIOGRAFÍA

Avner ED. Clinical disorders of water metabolism: Hyponatremia and hypernatremia. Pediatr Ann 1995; 24:23-30.

Baum M, Quigley R. Ontogeny of renal sodium transport. Semin Perinatol 2004; 28:91-96.

Baumgart S, Costarino AT. Water and electrolyte metabolism of the micropremie. Clin Perinatol 2000; 27:131-46.

Berry PL, Belsha CW. Hyponatremia. Pediatr Clin North Am 1990; 37:351-63.

Bockenhauer D, Zieg J. Electrolyte disorders. Clin Perinatology 2014; 575-90.

Cavagnaro F, Vogel A. Problemas hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base. En: Tapia JL, González A. Neonatología. 3ª ed. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2008.

Chawla D, Agarwal R, Deorari A. Fluid and electrolyte management in term and preterm neonates. Indian J Pediatrics 2008; 75:255-59.

Chevalier R. Developmental renal physiology of the low birth weight pre-term newborn. J Urology 1996; 156(2):714-19.

Hartnoll G. Basic principles and practical steps in the management of fluid balance in the newborn. Semin Neonatol 2003; 8:307-13.

Lorenz J, Kleinman L, Markarian K. Potassium metabolism in extremely low birth weight infants in the first week of life. J Pediatr 1997; 131:81-86.

Macrae K. Fluid, electrolytes and Acid-base Homeostasis. En: Fanaroff A, Martin R. Neonatal-perinatal medicine. 10th ed. Vol 1. St. Louis, MO: Mosby, 2015.

McDonald RA. Disorders of potassium balance. Pediatr Ann 1995; 24:31-37.

Modi N. Management of fluid balance in the very immature neonate. Arch Dis Child 2004; F:108-11.

O'Brien F., Walker I. Fluid homeostasis in the neonate. Pediatric Anesthesia 2014; 24:49-59.

Oh W. Fluid and electrolyte management of very low birth weight infants. Pediatr Neonatol 2012; 53:329-33.

Rees L, Brook CGD, Shaw JCL, Forsling ML. Hyponatremia in the first week of life in preterm infants. Arch Dis Child 1984; 59:414-29.

Shaffer SG, Kilbride HW, Hayen LK *et al.* Hyperkalemia in very low birthweight infants. J Pediatr 1992; 121:275-79.

Shaffer S, Meade V. Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth weight infants. J Pediatr 1989; 115:285-90.

Stanley G, Shaffer MD, Sandra K *et al.* Extracelular fluid volume changes in very low birth weight infants during first 2 posnatal months. J Pediatr 1987; 124-28.

TRASTORNOS NEFROUROLÓGICOS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

69

M. S. Peredo G. • A. Vogel S. • P. Baquedano D.

TRASTORNOS NEFROUROLÓGICOS

Durante la vida intrauterina, la placenta juega un papel fundamental en la homeostasis fetal, con una discreta participación del riñón fetal, cuya importancia radica en la contribución a la síntesis de líquido amniótico. Al nacer, esta situación cambia radicalmente y el riñón se transforma en un órgano esencial en la vida extrauterina, imponiendo un desafío funcional al grado de desarrollo anatomofisiológico alcanzado hasta ese momento. Debido al notorio incremento en la sobrevida de recién nacidos (RN) con falla orgánica múltiple, malformaciones congénitas y prematuros, en los cuales el riñón está aún "inmaduro", es necesario conocer en detalle la fisiología y patología renal perinatal y tener especial cuidado en el manejo del balance hidroelectrolítico y ácido-básico, así como con el uso de drogas que se excretan por vía renal.

Aspectos embriológicos

El desarrollo embriológico renal es un proceso complejo, que involucra la correcta y temprana unión de dos estructuras de diferente origen embrionario: el blastema metanéfrico y el brote ureteral, formando así el metanefros. En etapas iniciales la formación de cada nuevo tubo colector se asocia con la inducción de un nefrón en el mesénquima metanéfrico adyacente. Alrededor de las 35 semanas de edad gestacional (EG) se completa el número total de nefrones (aproximadamente 1 millón), sin embargo, su maduración estructural y funcional continúa en el período posnatal.

Desde la novena semana de EG empieza la formación de orina, la cual pasa a ser uno de los constituyentes más importantes del líquido amniótico; el flujo urinario aumenta en forma progresiva hacia el término de la gestación, de 9,5 mL/m²/h a las 30 semanas a 27 mL/m²/h a las 40 semanas. Asimismo, el flujo sanguíneo renal fetal va aumentando en la vida intrauterina, correspondiendo del 2% al 5% del gasto cardíaco durante el segundo trimestre del embarazo y llegando aproximadamente al 10% en el RNT, debido a una progresiva disminución de la resistencia vascular renal.

Todo lo anterior determina que la velocidad de filtración glomerular se incremente con la EG, estimándose de 10 a 12 mL/min/1,73 m² a las 28 a 30 semanas, alcanzando los 25 a 35 mL/min/1,73 m² a las 40 semanas (Tabla 69-1). Después del nacimiento la filtración glomerular aumenta progresivamente, tanto en RNT como en prematuros; esto se debe a una caída de la resistencia vascular renal, al aumento de la presión arterial sistémica y a un reclutamiento de nefrones subcorticales sin mayor funcionalidad hasta entonces.

Tabla 69-1. Velocidad de filtración glomerular en neonatos

Edad	VFG* (mL/min/1,732)	Rango (mL/min/1,73 m²)
RN pretérmino (< 34 semanas EG**)		
2 a 8 días	11	11 a 15
4 a 28 días	20	15 a 28
RN término (> 34 semanas EG)		
2 a 8 días	39	17 a 60
4 a 28 días	47	26 a 28

* Velocidad de filtración glomerular.

La maduración de la función tubular es más lenta que la glomerular, lo cual origina un desbalance glomerulotubular. La fracción excretada de sodio ($FENa^+$) es mayor al 5% en el feto de 30 semanas. La capacidad de concentración de orina es limitada, no superando los 600 mOsm/L en el RNT; de igual forma existe una menor capacidad de excreción de agua libre, con mayor tendencia a la hiponatremia y formación de edema ante una sobrecarga de volumen.

La regulación renal del equilibrio ácido-base es también inmadura. El riñón del RN tiene un umbral menor de reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, con la consecuente pérdida excesiva de bicarbonato en la orina. De igual manera, tiene una menor capacidad de secreción de protones a nivel distal, debido a una reducida producción de amonio y a una disponibilidad disminuida de ácidos titulables, especialmente fosfatos, lo que se manifiesta como una incapacidad para acidificar la orina. Por último, presentan una reducida habilidad para excretar ácidos orgánicos, todo lo cual determina que los

RN, en especial los prematuros, manifiesten frecuentemente algún grado de acidosis metabólica durante las primeras semanas de vida.

Injuria renal aguda

La injuria renal aguda (IRA) se define como una disminución abrupta de la velocidad de filtración glomerular, que se traduce en una incapacidad para mantener el balance hidroelectrolítico, ácido-base y desecho de productos nitrogenados adecuado. Su incidencia fluctúa entre el 1% y el 23% de los pacientes hospitalizados en UCI neonatales, asociándose en forma independiente con mayor riesgo de morbimortalidad. Se debe sospechar cuando la creatinina plasmática se eleva más de 0,3 mg/dL o aumenta 1,5 veces, respecto a su valor inferior previo, y/o no logra disminuir a niveles por debajo de los valores maternos o bien la diuresis cae bajo 0,5 mL/kg/h en forma sostenida (ver Tabla 69-2) A pesar de que puede ocurrir falla renal en presencia de diuresis normal o aumentada, en el período neonatal la forma oligoanúrica es la más frecuente.

Clasificación. Se clasifican, según el lugar de ubicación del trastorno primario, en prerrenal, renal intrínseca y posrenal u obstructiva (Tabla 69-3), aunque la mayoría son multifactoriales. La forma más frecuente en RN es la prerrenal (75%), en la cual, por diferentes trastornos circulatorios, disminuye el volumen circulante efectivo y ocurre una caída del flujo sanguíneo renal en un riñón previamente sano.

Entre las causas de daño renal intrínseco, la necrosis tubular aguda secundaria a la persistencia de factores prerrenales no compensados, junto a la toxicidad por algunas drogas (antibióticos, antifúngicos, antivirales, medio de contraste, etc.) ocasionan la mayoría de las injurias renales. Algunos trastornos vasculares como trombosis de vena o arteria renal, también pueden condicionar una falla renal parenquimatosa. En este período se descubren además muchas de las alteraciones congénitas del tejido renal (displasia, hipoplasia o agenesia renal y enfermedad renal poliquística) que se presentan en forma aguda, sin embargo, poseen una enfermedad renal crónica subyacente.

La IRA posrenal se debe a una obstrucción intrínseca o extrínseca de la vía urinaria. Entre las causas más comunes se encuentran las valvas de uretra posterior, obstrucción pieloureteral o ureterovesical bilateral y el ureterocele obstructivo. En estos casos la falla en el drenaje urinario es la causa del daño parenquimatoso y en general se resuelve al restablecer el flujo, aunque puede suceder que la malformación obstructiva se relacione con algún grado de displasia renal de base.

Diagnóstico. Se debe considerar el diagnóstico de IRA en un paciente con factores de riesgo conocidos de acuerdo a la anamnesis prenatal (antecedente de dilatación vesical o hidronefrosis en la ecografía obstétrica, oligohidroamnios, medicamentos durante embarazo, cardiopatías congénitas) y antecedentes perinatales (asfixia, sepsis, hipotensión, necesidad de drogas vasoactivas (DVA), uso de nefrotóxicos, cirugías).

Se debe sospechar precozmente ante la caída de la diuresis y/o aumento de la creatinina plasmática, de acuerdo a lo descrito previamente, especialmente cuando existe algún factor de riesgo. Hay que ser cauteloso en establecer el diagnóstico

Tabla 69-2. Clasificación estadios injuria renal aguda (IRA) en pediatría

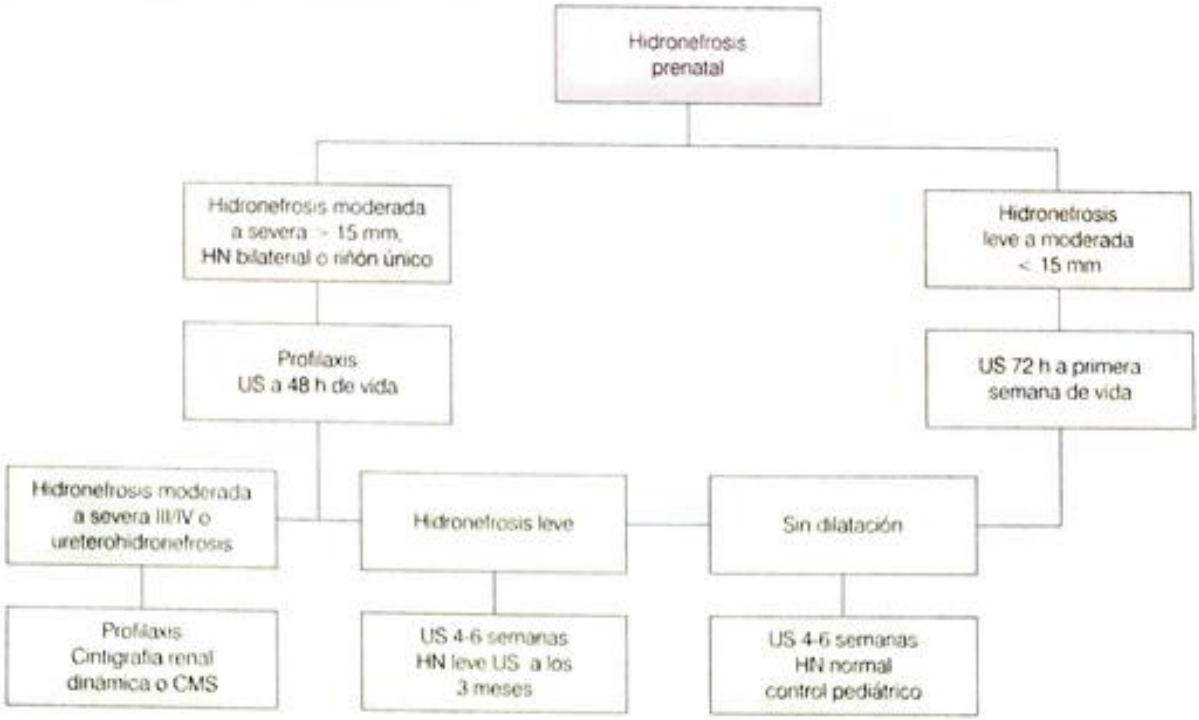
IRA	Creatinina plasmática (mg/dL)	Flujo urinario
0	Sin cambio/aumento < 0,3 mg/dL	> 0,5 mL/kg/h
1	Aumento > 0,3 mg/dL en 48 h o Aumento x 1,5 veces valor previo	< 0,5 mL/kg/h x 6-12 h
2	Aumento x 2 veces valor previo	< 0,5 mL/kg/h x 12 h
3	Aumento x 3 veces valor previo o creatininal > 2,5 mg/dL	< 0,3 mL/kg/h x 24 h o anuria x 12 h

Basado en Jetton & Askenazi, 2014

Tabla 69-3. Causas de insuficiencia renal aguda en neonatos

IRA prerrenal
Asfixia perinatal
Hemorragia intraparto
Deshidratación
Insuficiencia cardiaca
Enterocolitis necrotizante
Ductus arterioso persistente
Sepsis
Sd. distrés respiratorio
Uso AINE, IECA
IRA intrínseca
Asfixia perinatal severa
Hipovolemia persistente
Trombosis arteria renal
Trombosis vena renal
Drogas nefrotóxicas
Hemoglobinuria
Hiperuricemia
IRA posrenal
Malformaciones congénitas
Valvas uretra posterior
Vejiga neurogénica
Ureterocele
Coágulos/malposición sonda vesical
Cálculos renales
Compresión extrínseca

Figura 69-1. Algoritmo manejo hidronefrosis prenatal.



durante las primeras 24 h de vida, ya que cerca del 7% de los RN normales tiene un retraso fisiológico en el flujo urinario y la creatininemia puede estar elevada inicialmente como un reflejo de la creatinina materna (balance transplacentario).

Es importante intentar determinar la volemia real del paciente, buscando signos de hipovolemia (hipotensión, taquicardia, mucosas secas, fontanela hundida) o bien de sobrecarga de volumen (edema, taquipnea, aumento de requerimientos de oxígeno y/o parámetros ventilatorios), así como llevar un exhaustivo control de peso y de los ingresos y egresos para lograr un balance hídrico fidedigno.

Se recomienda además solicitar exámenes para precisar el diagnóstico y evaluar el estado metabólico, hidroelectrolítico y ácido-básico. Entre ellos:

- **En sangre:** creatinina, nitrógeno ureico (NU), Na^+, K^+, Cl^-, calcio, fósforo y gases venosos.
- **En orina:** orina completa, densidad urinaria, Na^+, NU, y creatinina para calcular $FENa^+$ y FENU.

El uso de nuevos biomarcadores se encuentra aún en fase experimental, pero varios de ellos, como NGAL plasmático y/o urinario, cistatina C y KIM-1, han resultado ser precoces y sensibles en determinar la presencia de injuria renal aguda.

Asimismo, se aconseja realizar una **ecografía renal y vesical** para evaluar la situación renal (número, tamaño y ubicación), las características del parénquima y descartar la presencia de dilatación de la vía urinaria, masas renales y patología prenatal de base. Si se sospechan trastornos vasculares, solicitar también Doppler renal. En los pacientes en quienes se sospecha una obstrucción urinaria, el sondeo vesical puede aportar una valiosa información. Si se confirma la obstrucción, se debe contactar al urólogo pediátrico en forma urgente.

Es importante señalar que en caso de oliguria prerrenal la intervención precoz y oportuna, destinada a restituir el flujo sanguíneo renal, puede revertir el problema y de esta manera evitar el compromiso intrínseco del riñón. Se puede realizar una prueba de sobrecarga de volumen, administrando 10 a 20 mL/kg de solución fisiológica o albúmina al 5% iv en un período de 60 a 90 min, seguido de la administración de una dosis de furosemida 1 mg/kg iv. Esta prueba, además de ser terapéutica en cerca del 75% de los casos, es también de gran ayuda diagnóstica. Sin embargo, dado que la expansión brusca de volumen es riesgosa, especialmente en RN muy prematuros, quienes tienen mayor probabilidad de desarrollar una hemorragia intracraneana, es fundamental distinguir entre IRA prerrenal y el compromiso renal intrínseco u obstructivo. Algunos índices de función renal pueden ser útiles en esta diferenciación (Tabla 69-4). Uno de los de mayor rendimiento es la fracción excretada de sodio ($FENa^+$): cuando es mayor a 3 sugiere una falla renal intrínseca, siempre y cuando el paciente no haya recibido diuréticos; en caso contrario, se puede utilizar la fracción excretada de nitrógeno ureico (FENU) con el mismo fin.

El cálculo de estos índices, junto a la evaluación clínica y de laboratorio del paciente, permitirán tomar la decisión de someter o no al niño a una prueba de volumen.

Tratamiento. No existe aún un tratamiento específico de la IRA, hasta el momento el manejo sigue siendo de soporte.

Tabla 69-4. Índices de falla renal oligúrica

Test	Oliguria prerrenal	Falla renal intrínseca
FENa$^+$ (%)*	< 1	> 3
FENU (%)	< 35	> 50
U/P** creatinina	> 20	< 15
U/P BUN	> 20	< 10
BUN/creatinina	> 20	< 20
Respuesta a volumen	Aumenta diuresis	Sin efecto

* Fracción excretada de Na^+ (U/P Na^+ x P/U creatinina x 100)
** Relación orina/plasma

El aspecto primordial es evitar que el daño renal se perpetúe. Para ello es fundamental restablecer precozmente la adecuada perfusión renal, corrigiendo estados hipovolémicos o hipoxémicos graves y evitar el uso de fármacos nefrotóxicos (monitorizar niveles y ajustar su dosificación a la función renal) e injurias secundarias a medio de contraste.

Logrado esto, el manejo debe centrarse en la prevención, reconocimiento precoz y tratamiento de las complicaciones asociadas con IRA, entre las cuales las más importantes y frecuentes son las relacionadas con la hipervolemia (hipertensión arterial, hiponatremia, insuficiencia cardíaca congestiva, encefalopatía y convulsiones). Se debe mantener un estricto balance entre ingresos, egresos y variaciones de peso corporal; en la mayoría de los casos basta con restringir el aporte de volumen para reponer solo las pérdidas cuantificadas y las insensibles.

También son frecuentes las alteraciones electrolíticas y ácido-base: la hiponatremia (Na^+ plasmático < 135 mEq/L) generalmente es por dilución, en cuyo caso el Na^+ corporal total se encuentra conservado. La restricción de volumen descrita antes tiende a corregir esta alteración. No se recomienda corregir activamente la hiponatremia a menos que sea menor a 120 mEq/L o que aparezcan síntomas de compromiso neurológico.

Para prevenir la hiperkalemia es recomendable suspender la administración de potasio en las infusiones una vez establecido el diagnóstico de IRA. Si el K^+ es mayor a 6,5 mEq/L se recomienda iniciar el manejo administrando resinas de intercambio iónico 1 g/kg oral o en forma de enema de retención (diluido en 4 a 5 mL de dextrosa al 10%) cada 4 a 6 h. Considerar que cada 1 g de resina contiene 4 mEq de Na^+, lo cual implica un aporte significativo de Na. Vigilar activamente las alteraciones del ritmo cardíaco o electrocardiográficas.

Es frecuente la aparición de acidosis metabólica con anión gap normal, debido a la dificultad para reabsorber bicarbonato y excretar ácidos, especialmente en RN prematuros con inmadurez tubular. Se puede utilizar bicarbonato o acetato para manejar la acidosis importante, vigilando la retención de CO_2 en pacientes con falla respiratoria concomitante.

Tabla 69-5. Algunas indicaciones de diálisis en RN con IRA

Hiperkalemia
Persistente > 7,0 mEq/L a pesar de tratamiento médico y/o acompañada de alteraciones electrocardiográficas.
Acidosis
Que no responde al tratamiento con bicarbonato o no existe "espacio intravascular" para infundirlo.
Hipervolemia
Acompañada de insuficiencia cardíaca congestiva y/o hipertensión arterial que no responden al manejo diurético.
Hipercatabolismo
Aumento rápido del BUN, creatinina, hiperuricemia, hiperfosfatemia.
Indicaciones relativas
Alteraciones neurológicas, pericarditis, coagulopatía, arritmias, hiponatremia e hipocalcemia severa que no se corrige con tratamiento médico conservador.

Si la restricción de fluidos no es suficiente debido al alto requerimiento de infusiones intravenosas, hemoderivados y nutrición parenteral, o no es posible el manejo farmacológico de las complicaciones, es necesario iniciar una terapia de reemplazo renal.

Terapia de reemplazo renal (TRR). En la mayoría de los casos, las medidas mencionadas son suficientes para corregir los trastornos hidroelectrolíticos secundarios a IRA en RN. Sin embargo, la complejidad creciente de los pacientes ha aumentado la necesidad de instaurar procedimientos dialíticos, especialmente en subgrupos como RNMBPN o pacientes con apoyo de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). Las indicaciones están resumidas en la Tabla 69-5. Es importante que la decisión sea multidisciplinaria, tomando en cuenta los riesgos y beneficios en cada caso particular y las capacidades técnicas disponibles.

Habitualmente, se emplea la peritoneodiálisis aguda, por su fácil realización y escasa complejidad. También se utiliza la hemofiltración, método de elección cuando la indicación de diálisis es la sobrecarga de volumen elevada.

Peritoneodiálisis (PD). Es un procedimiento relativamente sencillo, factible incluso en RN de muy bajo peso. Se requiere la colocación de un catéter de PD en la cavidad peritoneal, a través del cual se infunde repetidamente una solución de diálisis hacia la cavidad peritoneal, donde se la deja actuar durante un tiempo determinado, para promover el intercambio de líquido y solutos. De este modo, se obtiene la difusión de los productos nitrogenados a favor del gradiente de concentración desde la sangre del paciente hacia el líquido peritoneal (depuración) y el movimiento de solventes (agua) desde el plasma hacia la cavidad peritoneal, secundario a la presión

osmótica de la solución de diálisis, dada generalmente por concentraciones variables de glucosa (ultrafiltración).

Los volúmenes infundidos iniciales deben ser pequeños (10 mL/kg), ya que de lo contrario se pueden producir filtraciones alrededor de la inserción del catéter, distensión abdominal, dolor, limitación respiratoria restrictiva y hernias. Según la tolerancia del paciente puede aumentarse en forma paulatina hasta 40 mL/kg. Los tiempos de permanencia inicialmente deben ser cortos, alrededor de 30 min, para favorecer una mayor remoción de líquidos y solutos, y se ajustan de acuerdo a la evolución del paciente. Las principales complicaciones de esta técnica son las derivadas del aumento de la presión intrabdominal, como se mencionó anteriormente, y las infecciones (peritonitis). Está contraindicada en pacientes con cirugía abdominal (enterocolitis necrotizante y hernia diafragmática).

TRR continuas (TRRC) (hemofiltración - hemodiálisis - hemodiafiltración). La hemofiltración continua es un procedimiento seguro y efectivo en el manejo de pacientes con IRA y se ha vuelto cada vez más rutinario en unidades modernas de cuidados intensivos neonatales, existiendo incluso máquinas especiales para RN con circuitos de menor volumen y mínimos márgenes de error. Sus aplicaciones en pacientes críticos son crecientes, aunque su principal indicación es el paciente hipervolémico con oliguria refractaria a diuréticos, teniendo mejores resultados si se instaura en forma precoz.

El sistema básico de TRRC requiere de un acceso vascular que aporte un adecuado flujo sanguíneo (catéter de diálisis 7 Fr de dos o tres lúmenes, pueden usarse catéteres umbilicales u otros centrales), que se comunica con un circuito extracorpóreo que conduce sangre desde el paciente, por medio de una bomba de infusión con velocidad de flujo regulable, hacia un filtro compuesto por múltiples capilares de paredes semipermeables. Desde el filtro se recolecta un ultrafiltrado (UF) plasmático hacia un recipiente especial, mientras que el resto de la sangre es devuelta al paciente después de atravesar el filtro.

La producción de UF está determinada por la gradiente de presión entre la presión hidrostática capilar (favorece la ultrafiltración) y la presión oncótica plasmática (se opone a ella). Los volúmenes de UF necesarios para obtener el objetivo clínico pueden ser de gran magnitud, por lo que se debe aportar una solución de reposición continua que equilibre las pérdidas de solutos plasmáticos (sodio, calcio y bicarbonato), lo cual puede realizarse pre o posfiltro.

Como todo circuito artificial extracorpóreo, la TRRC conlleva un riesgo de formación de trombos, lo que puede ocasionar la coagulación de la sangre en el sistema (especialmente en el filtro). Para evitar esta complicación es necesario la anticoagulación del sistema. Lo más usado es la infusión de heparina prefiltro; en pacientes con tendencia al sangramiento se puede utilizar anticoagulación regional con citrato o una reversión posfiltro con protamina.

Existen varias modalidades de TRRC, pero dentro de las más utilizadas se encuentran:

- **Ultrafiltración lenta continua (SCUF**, de sus siglas en inglés): permite remoción gentil de fluido con mínima depuración.
- **Hemofiltración venovenosa continua (HFVVC):** permite de preferencia la remoción de fluido con depuración de solutos por convección; requiere líquido de reposición.
- **Hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC):** permite de preferencia la depuración de solutos; utiliza un sistema de contracorriente que hace pasar una solución de diálisis por fuera del espacio capilar del filtro, con lo que se genera una gradiente de concentración entre la solución y el plasma, eliminándose una mayor cantidad de solutos. Su indicación está dada en los pacientes en los cuales se requiere remover rápidamente productos metabólicos (urea y amonio) o tóxicos dializables.
- **Hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC):** combina la utilización de líquido de reposición y de diálisis a contracorriente para obtener UF y depuración de solutos.

También se puede realizar TRRC en el contexto de pacientes en ECMO, quienes presentan alta incidencia de falla renal aguda. En este caso ya existe un circuito extracorpóreo con anticoagulación funcionando, por lo que se puede agregar un hemofiltro en línea con el circuito, o bien instalar la máquina de TRRC en paralelo al circuito; esta última opción ofrece un manejo de fluidos más exacto.

El pronóstico a largo plazo de estos pacientes depende de muchos factores, sin embargo, se sabe que la prematurez por sí misma determina una menor masa nefronal, al detener la nefrogénesis en forma precoz, condicionando la hipertrofia compensatoria de los nefrones remanentes, llevando a hiperflitración, glomeruloesclerosis y daño renal crónico. Por otra parte, se sabe que un episodio de IRA también predispone a la evolución hacia ERC, por lo que es de suma importancia prevenir y tratar precozmente los episodios de injuria renal sobreagregada en pacientes prematuros y mantener control posterior buscando evidencias de compromiso renal.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL NEONATAL

Con la introducción de nuevas tecnologías que permiten tomas de presión arterial (PA) más confiables, ha aumentado el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) en RN, tanto en el contexto de la hospitalización neonatal como en programas de seguimiento.

Es difícil determinar la incidencia real de la HTA porque no hay consenso acerca de la definición de ella en este grupo etario; diversos estudios reportan incidencias entre el 0,2% y el 3%. Dentro de los factores de riesgo se encuentran la displasia broncopulmonar (DBP), *ductus* arterioso persistente, hemorragia intraventricular, presencia de catéter arterial umbilical (CUA), prematurez y exposición a corticoides antenatales. Estos pacientes de alto riesgo también tienen mayor incidencia de HTA durante su seguimiento ambulatorio.

Medición de PA en recién nacidos (RN). La medición intraarterial de la PA constituye el *gold standard*: los sitios habituales de inserción de líneas arteriales en RN son arteria umbilical, radial y tibial posterior. Se utiliza en RN gravemente enfermos que requieren un monitoreo hemodinámico estricto. En pacientes menos graves, la determinación de la PA mediante método oscilométrico es la técnica habitual. Si bien el aparato mide la PA media y calcula las presiones sistólica y diastólica mediante un algoritmo, existen estudios que muestran una buena correlación entre las mediciones obtenidas a través de una línea en arteria radial y el método oscilométrico, incluso en prematuros. El protocolo de toma de PA mediante este método sugiere realizarlo 90 minutos después de que el paciente se ha alimentado o sometido a algún procedimiento; se debe poner el manguito en la extremidad y esperar 15 minutos antes de realizar la toma. Esta debe realizarse en el brazo derecho, con el paciente dormido o quieto, en posición prona o supina y repetirse en 3 ocasiones con intervalos de 2 minutos entre ellas.

Dentro de los factores que influyen sobre la PA en RN se encuentran: edad gestacional, peso de nacimiento, edad posnatal y posconcepcional, factores maternos y eventos perinatales. En RN clínicamente estables, la PA en el primer día de vida tiene una alta correlación con la edad gestacional y el peso de nacimiento. En RN de término, la PA se estabiliza alrededor del quinto día de vida; los prematuros presentan un alza más rápida y se prolonga por más tiempo, incluso por sobre dos semanas.

Tabla 69-6. Causas de hipertensión arterial en RN

Renovascular/cardiovascular	Drogas RN
Trombosis arteria renal	Dexametasona*
Coartación de la aorta*	Xantinas
Trombosis aorta*	Vasopresores
Estenosis arteria renal	Intoxicación vitamina D
Trombosis vena renal	Pancuronium
Hipoplasia de la aorta	
Parénquima renal	**Endocrinas**
Displasia/hipoplasia renal*	Feocromocitoma
Uropatia obstructiva*	Tirotoxicosis
Nefroblastoma	Deficiencia de:
Riñón poliquístico	11-b hidroxilasa
Riñón multiquístico	11-b hidroxiesteroide deshidrogenasa
Hipoplasia renal	17-a hidroxilasa
Insuficiencia renal*	Síndrome de Cushing
Pielonefritis	Hiperaldosteronismo
Hematoma y urinoma perirrenal	Hiperplasia suprarrenal congénita
Pospieloplastia	**Neoplasias**
Necrosis tubular	Tumor de Wilms
Necrosis cortical	Nefroma
Nefritis	Neuroblastoma
Nefrosis congénita	
Nefrocalcinosis	
Pulmonar	**Neurológicas**
Displasia broncopulmonar*	Dolor
Neumotórax	Asfixia
	Hipertensión intracraneana
	Hematoma subdural
	Convulsiones
Drogas Maternas	**Misceláneas**
Esteroides*	Nutrición parenteral total
Teofilina*	Cierre defecto pared abdominal
Vit D	Tracción
Cocaína	ECMO
Heroína	Hipercalcemia

* Las más frecuentes

Definición. Para niños mayores existen estándares bien definidos, expresados en tablas de percentiles de PA en relación con la edad, sexo y talla. En el RN es difícil determinar los valores normales debido a los rápidos cambios de PA en el período posnatal inmediato, lo que es particularmente válido en prematuros. Una recopilación de datos de diversos estudios dio origen a valores de referencia según edad gestacional. Se considera con HTA y recomienda estudiar y tratar a todo RN con PA sostenidamente sobre el Pc 99.

Diagnóstico diferencial. Si bien la lista de causas de HTA es muy extensa (Tabla 69-6), la más frecuente en un RN que se hospitaliza es el uso de CUA, independiente de su ubicación "alta" o "baja". Aparentemente, el tromboembolismo en aorta y/o arterias renales estaría gatillado por el daño endotelial ocasionado por la postura del catéter. Otras causas de etiología renovascular son la trombosis de vena renal y la displasia fibromuscular con estenosis de la arteria renal. Le sigue en frecuencia el grupo de enfermedades parenquimatosas renales congénitas, especialmente las enfermedades poliquísticas recesiva y dominante.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con DBP presenta HTA, cuya fisiopatología estaría relacionada con la hipoxemia; el desarrollo de la HTA se correlaciona con la gravedad del compromiso pulmonar. Muchos de estos pacientes presentan HTA mucho después de su alta hospitalaria, por lo que es fundamental su seguimiento ambulatorio.

Estudio diagnóstico. Debe realizarse una historia clínica con particular énfasis en la patología perinatal, incluyendo exposición a diversas drogas; a los procedimientos a que ha sido sometido el recién nacido (particularmente cateterismo arterial umbilical) y a los medicamentos que recibe en la actualidad. El examen físico debe verificar una adecuada técnica de toma de PA y la medición de PA en las cuatro extremidades para descartar coartación de la aorta. Particular énfasis debe ponerse en la búsqueda de soplos y masas abdominales.

En la mayoría de los casos, la historia y el examen físico sugieren el diagnóstico, el que es corroborado por algunos exámenes de laboratorio (Tabla 69-7). Dentro de estos se incluye de rutina función renal, orina completa y radiografía de tórax. Cuando hay sospecha de HTA de causa endocrina se solicita cortisol, aldosterona y hormonas tiroideas. Si bien la determinación de renina plasmática puede ser útil en esta evaluación, no existen referencias de los valores normales en la edad neonatal, los que se sabe que son mayores que en otras edades. Su resultado debe interpretarse en conjunto con el contexto clínico.

La ecografía renal con Doppler es el examen de imágenes de elección, por cuanto no es invasivo ni somete al niño a radiación ionizante. Debe destacarse que su rendimiento depende mucho de la experiencia del operador. Es útil para detectar malformaciones congénitas, tamaño y parénquima renal, trombosis en vena renal y trombos arteriales o venosos en aorta.

Tabla 69-7. Estudio diagnóstico en hipertensión neonatal

Rutina	En pacientes seleccionados
Orina completa-urocultivo	Hormonas tiroideas
Hemograma	Catecolaminas urinarias
Electrólitos plasmáticos	Aldosterona
BUN, creatinina	Renina
Calcio	Cortisol
Rx tórax	Ecocardiograma
Ecografía renal con Doppler	Ecografía abdomino-pélvica
	Uretrocistografía
	Arteriografía aórtica/renal
	Cintigrafía renal

En pacientes con HTA muy severa es ocasionalmente necesario realizar angiografía; el angio TAC y la angio RM no logran dar imágenes detalladas de vasos pequeños en RN.

Tratamiento. No existe consenso respecto a la terapia antihipertensiva en RN. No hay datos de seguimiento a largo plazo de RN hipertensos, aunque es de suponer que una HTA persistente no tratada va a producir daño en órganos blanco al igual que en niños mayores. Lamentablemente, casi no existen estudios de drogas antihipertensivas en estos pacientes, por lo que deben ser usadas con precaución y de acuerdo a la experiencia del centro; en su elección hay que considerar la fisiopatología de la HTA en cada caso. Deben corregirse inicialmente causas iatrogénicas de HTA como hipervolemia, dolor o medicamentos. La HTA grave o sintomática debe manejarse inicialmente con medicamentos en infusión intravenosa; el labetalol y la hidralazina aparecen dentro de los más usados y seguros. En cuanto a la terapia oral, indicada cuando el paciente se encuentra estable, existen varias opciones. La hidralazina es ampliamente utilizada, aunque hay que considerar su vida media corta. Dentro de los bloqueadores de canales de calcio, el nifedipino debiera evitarse por sus efectos hipotensores marcados y por la dificultad en su dosificación. El captopril es particularmente útil debido a la importancia del sistema renina- angiotensina- aldosterona en recién nacidos; por la misma razón debe usarse en dosis iniciales muy bajas. Debido a su potencial efecto deletéreo sobre la maduración renal, se ha recomendado no utilizarlo en niños con edad posconcepcional menor a 44 semanas (ver Tabla 69-8).

Pronóstico/seguimiento. Existen escasos datos acerca de la evolución de la HTA neonatal, esta va a depender mucho de la causa. La mayoría de las HTA secundarias a CUA se resuelven con el tiempo; lo mismo ocurre con los niños hipertensos con DBP. Distinto es el caso de las enfermedades renales parenquimatosas, en las cuales la HTA puede ser progresiva y en la hipertensión renovascular; en estos casos puede existir daño crónico y persistencia de la HTA aunque se corrija la causa. Por último, no se debe olvidar el seguimiento

Tabla 69-8. Dosis recomendadas de agentes antihipertensivos para RN y lactantes hipertensos

Clase	Droga	Vía	Dosis	Intervalo	Comentarios
Inhibidores ECA	Captopril	Oral	< 3 meses 0.01-0.5 mg/kg/dosis máx 2 mg/kg/día > 3 meses 0.15-3 mg/kg/dosis máx 6 mg/kg/día	Cada 8 h	Puede provocar descenso abrupto de PA en especial si está con diuréticos
	Enalapril	Oral	0.08-0.6 mg/kg/día	Cada12-24 h	Monitorizar creatinina y K
α y β antagonistas	Labetalol	Oral	0.5-1 mg/kg/dosis, máx 10 mg/kg/día	Cada 8-12 h	Contraindicación relativa en DBP
		IV	0.2-1 mg/kg/dosis 0.25-3 mg/kg/h	Cada 4-6 h BIC	
	Carvedilol	Oral	0,1-0,5 mg/kg/dosis	Cada 12 h	
β-antagonistas	Esmolol	IV	100-500 mcg/kg/m	BIC	Efecto ultracorto
	Propanolol	Oral	0,5-1 mg/kg/dosis, máx 8-10 mg/kg/día	Cada 8 h	Monitorizar FC, evitar en DBP
Bloqueadores canales calcio	Amlodipino	Oral	0,05-3 mg/kg/dosis, máx 0,6 mg/kg/día	Cada 24 h	Pueden causar TC refleja
	Isradipino	Oral	0.05-0.15 mg/kg/dosis, máx 0.8 mg/kg/día	Cada 6 h	
	Nicardipino	iv	1-4 µg/kg/min	BIC	
α-agonistas centrales	Clonidina	Oral	5-10 µg/kg/dosis, máx 25 µg/kg/día	Cada 8 h	Puede causar sedación
Diuréticos	Clorotiazida	Oral	5-15 mg/kg/dosis,	Cada 12 h	Monitorizar ELP
	Hidroclorotiazida	Oral	1-3 mg/kg/dosis	Cada 24 h	
	Espironolactona	Oral	0,5-1,5 mg/kg/dosis	Cada 12-24 h	
Vasodilatadores	Hidralazina	Oral	0,25-1 mg/kg/dosis, máx 7,5 mg/kg/día	Cada 6-8 h	Taquicardia y retención de fluidos
		iv	0,15-0,6 mg/kg/dosis	Cada 4 h	
	Minoxidil	Oral	0,1-0,2 mg/kg/dosis	Cada 8-12 h	Taquicardia y retención de fluidos, hipertricosis
	Nitroprusiato	iv	0,5-10 µg/kg/min	BIC	Toxicidad por tiocianato

Adaptado de: Dionne JM y cols., 2012.

a largo plazo de PA especialmente en prematuros extremos, los que han demostrado tener una mayor incidencia de HTA en la vida adulta.

EVALUACIÓN NEONATAL DE LA PATOLOGÍA NEFROUROLÓGICA PRENATAL

La detección por ecografía de anomalías durante el período fetal se describió por primera vez en 1970. A partir de entonces la utilización de la ecografía fetal de realiza en forma rutinaria en todos los embarazos para detectar malformaciones congénitas. Actualmente, con los nuevos ecógrafos de alta definición el porcentaje de detección es más elevado.

Diversas malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario pueden tener un origen embriológico común y ser detectadas por ecografía obstétrica, especialmente las uropatías obstructivas. Muchas se acompañan de hidronefrosis (HN) y diferentes grados de dilatación de las vías urinarias.

Tabla 69-9. Etiologías de hidronefrosis fetal

HN Transitoria/fisiológica 50%-70%	Displasia multiquística renal 2%-5%
Obstrucción pieloureteral (EPU) 10%-30%	Válvulas de uretra posterior (VUP) 1%-5%
Reflujo vesicoureteral (RVU) 10%-40%	Ureterocele 1%-5%
Obstrucción ureterovesical 5%-15%	Obstrucción vesical < 1%

Esta representa el hallazgo más frecuente en la ecografía prenatal, y en la mayoría de los casos es benigna y es debida a obstrucción parcial transitoria de la unión ureteropiélica, que se soluciona espontáneamente, sin comprometer la función del riñón y sin sobreinfectarse. En el estudio posnatal es importante identificar dichos casos para evitar pruebas diagnósticas innecesarias.

Aunque la HN en la mayoría de los casos es transitoria/fisiológica o no obstructiva, en otros puede ser secundaria a obstrucción de las vías urinarias o a reflujo vesicoureteral (RVU) y puede asociarse con riñones displásicos y acompañarse de daño renal. Las malformaciones congénitas renales y del tracto urinario representan el 20% a 30% de las anomalías halladas en la ecografía prenatal. Cuando son muy severas, con compromiso renal bilateral, pueden vincularse con enfermedad renal terminal.

Las principales anomalías que se detectan en período prenatal son:

1. Anomalías del parénquima renal (hipoplasia, displasia, displasia multiquística, agenesia).
2. Anomalías de la migración embrionaria (ectopia renal, riñón en herradura).
3. Anomalías del tracto urinario (duplicación renal, RVU, estenosis ureteral, extrofia vesical, válvulas de la uretra posterior, etcétera.).

El objetivo principal del estudio prenatal es detectar las anomalías nefrourológicas significativas, que pueden afectar al feto y que en algunas ocasiones requieren algún tipo de conducta prenatal. Principalmente, selecciona los pacientes que van a requerir un estudio posnatal, un tratamiento (a veces) y seguimiento, con el objetivo final de minimizar, en lo posible, el daño renal. Posnatalmente el nefrólogo, el urólogo, el radiólogo (pediátrico) y el especialista en medicina nuclear realizarán el estudio definitivo.

Definición de hidronefrosis (HN). Las definiciones de HN más aceptadas son la medición del diámetro anteroposterior de la pelvis renal y la clasificación de la Sociedad de Urología Fetal (SUF).

En el primer caso se define:

- **Grado I**: diámetro anteroposterior de la pelvis < 10 mm.
- **Grado II**: dilatación 10-15 mm.
- **Grado III**: dilatación > 15 mm con dilatación leve de los cálices.
- **Grado IV**: dilatación > 15 mm con dilatación moderada de los cálices.
- **Grado V**: dilatación > 15 mm con dilatación severa de los cálices.

Según la Sociedad de Urología Fetal (SUF) la hidronefrosis se clasifica en:

- **Grado I**: dilatación de la pelvis sin dilatación calicial.
- **Grado II**: dilatación de la pelvis con algún cáliz dilatado (leve).
- **Grado III**: dilatación de la pelvis y de todos los cálices, sin adelgazamiento parenquimatoso (moderado).
- **Grado IV**: dilatación pielocalicial con parénquima adelgazado (grave).

Etiología. Las causas de hidronefrosis (HN) fetal y su incidencia se reflejan en la Tabla 69-9.

ESTUDIO POSNATAL

Es importante tener en cuenta el estudio ecográfico prenatal, los hallazgos en la exploración física segmentaria y los antecedentes mórbidos y familiares nefrourológicos.

Estudio ecográfico prenatal. Se tendrá en cuenta el grado de hidronefrosis, como también si el compromiso es uni o bilateral. La visualización del uréter en la ecografía fetal sugiere dilatación ureteral y puede relacionarse con RVU o con obstrucción distal a la unión vesicoureteral (megaurétero o ureterocele). Una ureterohidronefrosis asociada con megavejiga de forma persistente (por problema de mal vaciado) hará sospechar unas válvulas de uretra posterior (en el varón), ureterocele ectópico, atresia uretral, vejiga neurogénica o malformación cloacal compleja. En estos casos se puede observar un aumento de las trabéculas en la pared vesical (vejiga de lucha). Algunos de estos casos severos pueden ser candidatos a intervención fetal (ver Capítulo 63: *Cirugía fetal*).

Un parénquima renal adelgazado, un aumento de la hiperecogenicidad o la presencia de quistes reflejan una anormalidad en el desarrollo renal (displasia) y puede estar asociado con una malformación urinaria. Si la afectación es bilateral puede conducir a enfermedad renal crónica. La mayoría (90%) del líquido amniótico es orina fetal, de modo que un precoz e intenso oligoamnios refleja una severa disminución de la función renal de ambos riñones o una

obstrucción urinaria baja. Un oligoamnios mantenido en el segundo trimestre de gestación puede provocar disminución del volumen y movimientos respiratorios fetales, disminución del surfactante con la consecuente hipoplasia pulmonar y condicionar el pronóstico posnatal. Su ausencia, sin embargo, no excluye patología renal.

Examen físico del recién nacido. La exploración física juega un papel fundamental a la hora de sospechar malformaciones renales. Las malformaciones de pabellones auriculares o la existencia de una arteria umbilical única pueden asociarse con malformaciones urológicas, asimismo anomalías espinales y de extremidades inferiores sugieren vejiga neurogénica, que se puede acompañar de ureterohidronefrosis. Una masa palpable puede ser debida a un riñón displásico multiquístico, obstrucción pieloureteral o riñones poliquísticos recesivos. La ausencia de musculatura abdominal vinculada con criptorquidia sugiere un síndrome de Prune Belly. Una vejiga palpable (globo vesical) en un varón hará sospechar unas válvulas de uretra posterior. En caso de oligoamnios severo el recién nacido puede presentar un síndrome de Potter.

Estudio morfológico y funcional posnatal

Ecografía renal y de vías urinarias (US). Como norma general se seleccionan para estudio posnatal los recién nacidos con un diámetros AP de la pelvis renal > 4 mm antes de las 33 semanas y > 7 mm después de las 33 semanas de gestación, por relacionarse con mayor riesgo de malformaciones renales. Además, si presentan dilatación del uréter, megavejiga, oligoamnios o monorenos.

Con la ecografía podemos detectar la afectación de la corteza renal, hidronefrosis en sus diferentes grados y la valoración de los uréteres y vejiga. Es aconsejable en la mayoría de los casos realizarla entre las primeras 48 h y la semana de vida, cuando aumenta el flujo plasmático renal y la tasa de filtrado glomerular, ya que los primeros días de vida el niño presenta una fase de oliguria fisiológica en la que se puede subestimar el grado de hidronefrosis. En el caso de ser bilaterales, unilaterales severas o sobre riñón único y en caso de dilatación ureteral, el estudio debe ser inmediato, en las primeras 24 a 48 h.

Cistouretrografía miccional seriada (CUMS). Es la única prueba para diagnosticar un reflujo vesicoureteral (RVU) y su severidad, así como otras anomalías urológicas, como las válvulas de uretra posterior, ureterocele y divertículos. Solo si se sospecha una obstrucción del tracto urinario inferior, se aconseja realizarla en las primeras 24 a 72 h de vida.

Cintigrafía renal dinámica (con diurético) con MAG 3 o EC. Estos radiofármacos son captados por la corteza renal y eliminados por secreción tubular. El examen es fundamental para descartar una obstrucción de la vía urinaria.

Cintigrafía renal estática con Tc99m DMSA. El radioisótopo es captado por las células del túbulo proximal con mínima excreción urinaria. Permite valorar la corteza renal funcionante y diagnostica la nefropatía por reflujo (displasia renal y/o pielonefritis aguda). También es útil en el diagnóstico de displasia renal multiquística. Ambas cintigrafías se pueden realizar desde la primera semana de vida y valoran además la función renal diferencial.

Pronóstico. Respecto a los resultados a largo plazo de las HN, un metaanálisis mostró que el 98% de los pacientes con grado I o II (SUF) mejoran espontáneamente dentro de su evolución, mientras que únicamente el 51% de las grado III o IV lo harán.

BIBLIOGRAFÍA

Insuficiencia renal

Hanna M, Brophy PD, Giannone PJ, Joshi MS, Bauer JA, Ramachandra Rao S. Early urinary biomarkers of acute kidney injury in preterm infants. Pediatr Res 2016; 80:218-23.

Jetton J, Askenazi D. Acute kidney injury in the neonate. Clin Perinatol 2014; 41:487-502.

Kaddourah A, Golstein S. Renal replacement therapy in neonates. Clin Perinatol 2014; 1517-27.

Selewski Charlton JR, Jetton JG *et al.* Neonatal acute kidney injury. Pediatrics 2015; 136:e463-e473.

Hipertensión arterial

Batisky D. Neonatal hypertension. Clin Perinatol 2014; 41:529-42.

Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. Pediatr Nephrol 2012; 27(1):17-32.

Flynn JT. Hypertension in the neonatal period. Curr Opin Pediatr 2012; 24:197-204.

Flynn JT. Neonatal hypertension. En: Flynn JT, Ingelfinger J, Portman R. Pediatric hypertension. 2nd ed. New York: Humana Press Inc 2011; 375-96.

Kent A, Kecskes Z, Shadbolt B *et al.* Normative blood pressure data in the early neonatal period. Pediatr Nephrol 2007; 22:1335-41.

Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in noncritically ill preterm and full term neonates. Pediatr Nephrol 2007; 22:249-57.

Report of the Second Task Force on Blood Pressure in Children. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland. Pediatrics 1987; 79(1):1-25.

Skalina ME, Kliegman RM, Fanaroff AA. Epidemiology and management of severe symptomatic neonatal hypertension. Am J Perinatal 1986; 3:235-39.

Zubrow AB, HulmanS, Kushner H *et al.* Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. J Perinatol 1995; 15:470-479.

Patología nefrourológica

Baquedano P. Manual de urología esencial. Santiago, Chile: Editorial Ediciones UC, 2016.

Baskin LS. Postnatal management of fetal hydronephrosis. Up to Date 2016.

Fernbach SK *et al.* Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. Pediatr Radiol 1993.

Lee R, Cendron M, Kinnamon D, Nguyen H. Antenatal hydronephrosis as a predictor of prenatal outcome: a metaanalysis. Pediatrics 2006; 118:586-93.

Sidhu G *et al.* Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Nephrol 2006; 21:218.

PROBLEMAS ORTOPÉDICOS DEL RECIÉN NACIDO

70

A. Ibáñez L.

Dentro del examen físico general del recién nacido (RN) debe incluirse la columna y extremidades con el fin de detectar anomalías del aparato locomotor.

El RN debe observarse en su actitud general. Normalmente, este debiera presentar movimientos espontáneos de las cuatro extremidades, tendiendo a tener una postura en flexión de las articulaciones, especialmente de las extremidades inferiores. Es posible realizar movimientos pasivos, sin lograr extensión completa de todas las articulaciones.

COLUMNA

Primero debe palparse la columna cervical y verificar los rangos de movilidad en rotaciones, flexoextensión y lateralizaciones. Cuando hay una inclinación de la cabeza y se palpa un aumento de volumen en el músculo esternocleidomastoideo, se trata de una tortícolis congénita. Esta se asocia frecuentemente a posición podálica y plagiocefalia. Además debe descartarse displasia de caderas, con la que existe asociación. La tortícolis congénita se trata con kinesiterapia y tiene una evolución favorable en la mayoría de los casos. Un pequeño porcentaje requiere de corrección quirúrgica, la que se aplaza hasta los 3 años.

Si la inclinación es rígida, se recomienda realizar una radiografía de columna cervical para descartar una malformación vertebral (síndrome de Klipper-Feil).

Debe observarse el resto de la columna para detectar lesiones sugerentes de espina bífida oculta: manchas, lesiones con pelos en la línea media, hemangiomas y fositas. Por otro lado, es frecuente observar una desviación de la columna con una curva larga y flexible, característica de macrosomía fetal. Si la desviación es fija, es planteable una escoliosis congénita secundaria a una malformación vertebral, por lo que se debe estudiar con una radiografía de columna total.

EXTREMIDADES SUPERIORES

Debe observarse el movimiento espontáneo de las extremidades superiores y la movilidad pasiva de los hombros, codos en flexoextensión y pronosupinación, y muñecas. Todos estos movimientos deben ser simétricos. Si se observa una hipomovilidad de uno de los brazos, debe examinarse en su totalidad, comenzando desde la clavícula hacia caudal.

Debe palparse la clavícula. Si se detecta un aumento de volumen y/o dolor a la palpación, debe sospecharse una fractura de clavícula, frecuente en los RN con peso de nacimiento mayor a 3.500 g. Esta se trata inmovilizando el hombro a través de una fijación del antebrazo con la ropa o con un vendaje simple para evitar el dolor. En dos semanas, estará consolidada y sin dolor.

Otra posible etiología de una menor movilidad de un brazo es la parálisis braquial (Capítulo 6: *Traumatismo del parto*). Clínicamente se observa una asimetría en el movimiento espontáneo y en el reflejo de Moro. La extremidad está aducida, en rotación interna y el codo en extensión. El manejo inicial es de kinesioterapia y educación a los padres para que realicen movimientos pasivos de la extremidad, con el fin de evitar las contracturas de partes blandas. Aproximadamente el 50% evoluciona hacia la mejoría espontánea completa. Se recomienda el primer estudio con electromiografía a los 3 meses para detectar signos de reinervación y plantear posible cirugía.

EXTREMIDADES INFERIORES

Las extremidades inferiores también deben observarse en sus movimientos espontáneos. Se realizan movimientos pasivos de las rodillas y tobillos. Además debe examinarse la longitud de las extremidades, ya que si es desigual debe estudiarse con una telerradiografía de las extremidades para descartar malformaciones congénitas del fémur y/o tibia.

Displasia del desarrollo de caderas (DDC)

Alteración del desarrollo de las caderas, que afecta el cotilo y/o el fémur proximal. Según la gravedad puede clasificarse como (Figura 70-1):

- Displasia acetabular
- Subluxación de cadera
- Luxación de cadera

La etiología de la DDC es multifactorial, e incluye tanto un componente genético como factores del ambiente intrauterino.

Figura 70-1. Cadera normal, subluxada y luxada.

Figura 70-2. Signo de Ortolani.

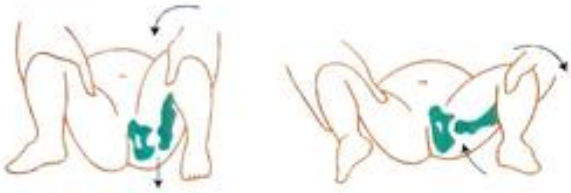
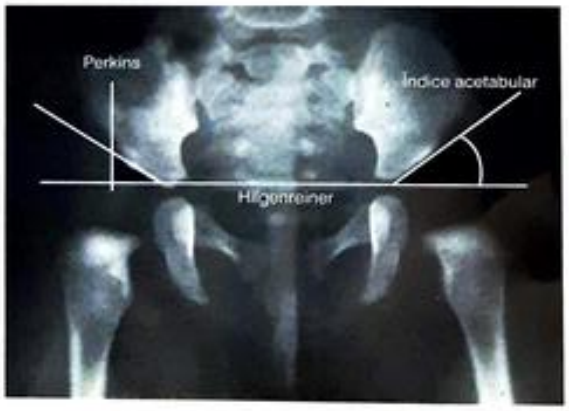


Figura 70-3. Signo de Barlow.

Figura 70-4. Radiografía de caderas. Trazado de líneas Hilgenreiner, Perkins e índice acetabular.



Epidemiología: la incidencia es de 1:1.000 RN vivos aproximadamente, y los factores de riesgo son:

- Posición podálica
- Oligohidroamnios
- Sexo Femenino (7:1 versus sexo masculino)
- Primogénito (el doble de incidencia que hijos subsiguientes)
- Antecedente familiar de DDC (historia familiar en 12% a 33%)
- Raza (poco frecuente en afroamericanos).
- Patologías asociadas a DDC: tortícolis congénita (20%) y deformidad de extremidades inferiores como metatarso aducto (10%).

Diagnóstico. En el RN, debe realizarse un examen físico acucioso para descartar DDC.

Examen físico:

- **Signo de Galeazzi:** el niño en posición supina con ambas caderas y rodillas flectadas. Se puede observar asimetría en la altura de las rodillas, siendo la más baja la afectada.
- **Abducción:** debe ser simétrica y al menos 60°.
- **Signo de Ortolani:** al abducir la cadera mientras al mismo tiempo se empuja el trocánter mayor hacia arriba, se puede generar un resalte, lo que da un signo de Ortolani positivo. Esto representa una cadera reductible (Figura 70-2).
- **Signo de Barlow:** al abducir la cadera flectada y comprimir suavemente la rodilla, se palpará un resalte, lo que representa una cadera luxable (Figura 70-3).

Imágenes:

El diagnóstico se confirma a través de exámenes de imagen.

Puede ser a través de una ecografía según el método de Graf desde el mes de vida o una Rx de pelvis AP.

En Chile, se realiza una Rx de pelvis AP a los 3 meses como *screening*.

Las siguientes son las líneas que se trazan en la placa de rayos (Figura 70-4):

Línea de Hilgenreiner: línea horizontal que pasa por el borde superior de ambos cartílagos trirradiados.

Línea de Perkins: línea perpendicular a la de Hilgenreiner y que pasa por el borde lateral del acetábulo.

Línea tangente al acetábulo, que en conjunto con la línea de Hilgenreiner forman el ángulo acetabular:

- Ángulo acetabular: mide 30° en promedio al nacer. Se considera patológico cuando es mayor a 35° al nacer y mayor a 30° a los 3 meses. Este disminuye 1° por mes, con lo que al año llega a ser alrededor de 20°.
- Con las líneas de Hilgenreiner y Perkins se forman cuatro cuadrantes.
- El núcleo de osificación de la cabeza femoral se debe ubicar en el cuadrante inferomedial para ser considerado normal. Si se ubica en el cuadrante inferolateral o superolateral la cadera está subluxada o luxada.
- Si la cabeza femoral no está osificada, se usa la metáfisis como referencia. Para que se considere centrada, debe haber un tercio de ella medial a la línea de Perkins.

Tratamiento. El tratamiento puede comenzar apenas se confirme el diagnóstico, obteniéndose los mejores resultados mientras más precoz comience. El tratamiento de elección en menores de 6 meses es con correas de Pavlik, con las que se obtiene el 95% de éxito (Figura 70-5).

Luego de los 6 meses deben usarse otros métodos de abducción o cirugías según corresponda.

Nota: en Chile, la DDC es una patología GES, por lo que debe notificarse apenas hecho el diagnóstico para su oportuno tratamiento según la previsión del paciente.

Pies

El tobillo debe tener una dorsiflexión al menos de 10°, en caso contrario se trata de un pie equino, lo que no es normal, y debe estudiarse desde el punto de vista neurológico.

La flexión plantar debe pasar el neutro (0°), si no, puede tratarse de un astrágalo vertical o pie en mecedora. Esta es una malformación congénita de uno de los huesos del tarso, el astrágalo, que se encuentra en una posición anormal. El aspecto clínico es de una planta convexa que no cede a la manipulación y no tiene flexión plantar. El tratamiento es con yesos correctores y cirugía posterior.

Es frecuente que la posición espontánea de los pies sea en dorsiflexión, incluso tocando la pierna. Si esta deformidad es flexible, es decir, se corrige con la manipulación, corresponde a un pie talo posicional, propio de la posición intrauterina. Se trata con ejercicios correctores realizados por la madre, y tiene excelente pronóstico.

El borde lateral del pie debe ser recto. Si este se encuentra curvo, con el retropié en neutro, se trata de un metatarso varo (Figura 70-6). Este debe estudiarse con radiografía para descartar otras anomalías, y el tratamiento depende de la severidad. Puede corregirse con yesos y zapatos correctores o simplemente con manipulaciones para corregir la deformidad. El pronóstico es muy bueno según estudios a largo plazo.

Si el pie presenta equino, cavo, varo del retropié y aducto del antepié, se trata de un pie bot (Figura 70-7). El pie bot es una malformación congénita de causa desconocida, en ocasiones asociada a síndromes, cuyo diagnóstico es clínico. El tratamiento se realiza con yesos correctores semanales a partir de los primeros días de vida, hasta aproximadamente los 3 meses, momento en el que se realiza un alargamiento del tendón de Aquiles percutáneo. Luego, se usan férulas y según la severidad puede ser necesario realizar cirugías correctoras durante los meses siguientes.

Figura 70-5. Correas de Pavlik.

Figura 70-6. Metatarso varo.

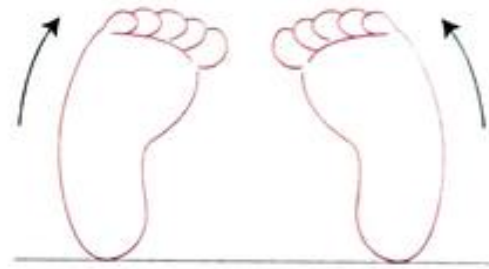


Figura 70-7. Pie bot.

BIBLIOGRAFÍA

Barlow TG. Early diagnosis and treatment of con-genital dislocation of the hip. J Bone Joint Surg 1962; 44-B: 292.

Cummings J. ICL Congenital clubfoot. JBJS 2002; 84A:290-308.

Fenichel GM. Trauma and vascular disorders. In: Fenichel GM., Neonatal Neurology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2006.

Grob J. Ultrasonografia: un método de pesquisa de la displasia y luxación congénita de la cadera. Rev Chil Ortop y Traum 2000; 41:7-16.

Guia Clinica Displasia luxante de cadera: diagnóstico y tratamiento precoz. Santiago, Chile: Minsal, 2010.

Hadlow V. Neonatal screening for congenital dislocation of the hip. A prospective 21-year survey. J Bone Joint Surg Br 1988; 70:740-43.

Michelow BJ, Clarke HM, Curtis CG *et al.* The natural history of obstetrical brachial plexus palsy. Plast Reconstr Surg 1994; 93:675-81.

Osborne D, Effmann E, Broda K, Harrelson J. The development of the upper end of the femur, with special reference to its internal architecture. Radiology 1980; 137(1Pt1):71-76.

Portinaro NM, Murray DW, Benson MK. Microanatomy of the acetabular cavity and its relation to growth. J Bone Joint Surg Br 2001; 83:177-83.

Strayer LM. The embryology of the human hip joint. Yale J Biol Med 1943; 16:13-26.

Stuart L. Weinstein, Scott J. Mubarak, Wenger DR. Developmental Hip Dysplasia and Dislocation PART I. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A(9):1827-32.

Tachdjian's Pediatric Orthopedics. En: Herring JA. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 3-24, 63-74, 171-87, 513-38.

Waters PM. Comparison of the natural history, the outcome of microsurgical repair, and the outcome of operative reconstruction in brachial plexus birth palsy. J Bone Joint Surg Am 1999; 81:649-59.

Woolacott NF *et al.* Ultrasonography in screening for developmental dysplasia of the hip in newborns: systematic review. BMJ 2005; 330:1413.

DERMATOLOGÍA NEONATAL

M.S. Zegpi T. • M. Concha R.

71

La piel del recién nacido (RN) es capaz de reflejar una gran variedad de condiciones que pueden ser el resultado de una respuesta fisiológica, alteraciones por el trauma del parto, condiciones transitorias, defectos del desarrollo, alteraciones genéticas, infecciones, lesiones pigmentarias y lesiones vasculares. Las lesiones cutáneas en el RN son muy frecuentes, siendo la gran mayoría transitorias y de curso benigno. Sin embargo, existen otras condiciones de mayor severidad que deben ser reconocidas y diagnosticadas precozmente. Este capítulo revisa distintas manifestaciones cutáneas que son muy frecuentes en el período de RN.

PIEL NEONATAL

La epidermis se desarrolla a partir del segundo trimestre del embarazo y llega a su madurez estructural en el tercer trimestre, entre la 30 y 37 semana de gestación. La apariencia de la piel del RN depende de la madurez del niño al nacer. En el RN de término la piel es rosada, opaca, suave y aterciopelada. En prematuros la piel es más fina, carece de la lámina externa queratinizada, es más translúcida y húmeda. En los RN de postérmino la descamación es lo más prominente.

La piel en el período neonatal desarrolla varias funciones:

Función reguladora de la temperatura. Es importante principalmente en el RN prematuro, en que la pérdida de calor por evaporación puede exceder a la producción de calor; al mismo tiempo la falta de grasa subcutánea, el mal control autonómico de los vasos cutáneos y la disminución funcional de la sudoración contribuyen a la mala regulación térmica.

Función de barrera. Esta función permite disminuir la absorción de sustancias del medio externo y la pérdida transepidérmica de agua, que depende principalmente del grosor del estrato córneo. La piel del neonato es extremadamente vulnerable al daño por agentes ambientales externos (detergentes, aceites tópicos y otros irritantes químicos). Estos agentes pueden comprometer la función de barrera y determinar la aparición de dermatitis atópica.

Función de protección contra las infecciones. Esta función depende principalmente de la integridad estructural de la piel del RN y de la presencia del vérnix caseoso.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DE LA PIEL DEL RN

Vérnix caseoso. Es la sustancia blanquecina grasa que recubre la piel del RN, principalmente el dorso y áreas de pliegues. Está constituida por los lípidos epidérmicos, secreciones sebáceas, y las células epidérmicas de la descamación. Su principal función es lubricar la piel y facilitar el pasaje del niño por el canal del parto. Además, contribuye a la maduración epidermal *in utero* y posnatal inmediato. Algunos estudios han demostrado que esta sustancia provee una barrera mecánica entre la epidermis fetal y el líquido amniótico, protegiendo contra el pasaje de bacterias; por este motivo algunos recomiendan no remover exageradamente el vérnix al nacer. Además, tiene un rol en la defensa bacteriana debido a que contiene péptidos y lípidos antimicrobianos. Los RN de post término habitualmente tienen ausencia de vérnix. La presencia de vérnix teñido café-amarillento puede ser signo de sufrimiento fetal.

Uñas. El largo de las uñas al nacer es uno de los indicadores de la duración de la gestación, y los RN de postérmino tienen las uñas más largas. Las uñas en los RN son blandas y suaves, principalmente en ortejos. Los pliegues ungueales que rodean la uña en el primer ortejo pueden parecer inflamados, dando la impresión de una pseudoonicocriptosis neonatal.

Descamación fisiológica. Ees una fina descamación que se observa durante la primera semana de vida en más del 65% de los RN. Suele localizarse en manos, tobillos y pies. Los niños pretérminos no muestran descamación hasta la segunda o tercera semana de vida. Los niños postérmino en cambio tienen una descamación mucho más pronunciada. Los RN de postérmino tienen otros signos de posmadurez incluyendo ausencia de vérnix, pelo y uñas más largas, y disminución de la grasa subcutánea. La descamación fisiológica se resuelve

dentro de los primeros días hasta la segunda semana posparto. El diagnóstico diferencial de la descamación fisiológica incluye diversas formas de ictiosis y la displasia ectodérmica hipohidrótica.

Cambios pigmentarios. En el RN puede verse una hiperpigmentación similar a la que se observa en las embarazadas, probablemente secundaria a influencia de hormonas maternas y placentarias. Hay hiperpigmentación en genitales externos, en la línea alba y es más marcada en morenos y en raza negra. Esta pigmentación puede persistir por 2 a 3 meses.

Rubor y acrocianosis. El rubor característico del RN es por vasodilatación cutánea e hiperemia de la piel en sus primeras horas de vida. La acrocianosis es el color rojo violáceo en manos y pies durante las primeras semanas de vida, que es el resultado de la dilatación de plexos venosos subpapilares y papilares llevando a un flujo reducido, permitiendo mayor liberación de oxígeno y formación de hemoglobina no saturada responsable de la apariencia cianótica.

Cutis marmorata. Se ve principalmente en niños de pretérmino. El aspecto clínico es un reticulado azuloso o rojo de la piel del tronco y extremidades, generalmente secundario a enfriamiento, por una respuesta exagerada vasomotora a la hipotermia. Disminuye al calentar la piel y desaparece completamente a los 6 meses de edad. La persistencia de este fenómeno se ve en el síndrome de Down, trisomía 18, hipotiroidismo congénito, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el síndrome de Cornelia de Lange, y *cutis marmorata* telangectásica congénita (Figura 71-1).

Cambio de color tipo arlequín. Corresponde a una coloración distinta del lado izquierdo con respecto al lado derecho del RN, que se observa principalmente al 3° o 4° día de vida. Este fenómeno ocurre en rotación axial, cuando los niños están de lado, la mitad superior es más pálida que la inferior, que es normal o de un rojo más intenso. La cabeza, los genitales y las mucosas no están afectados. Al poner al niño para el lado contrario se invierte la perfusión y ocurre el fenómeno en el lado opuesto. La base fisiopatológica de esta anormalidad vascular transitoria no se conoce, se postula una inmadurez del sistema vascular neonatal o disfunción del centro hipotalámico. Este cuadro es limitado a los primeros días de vida; los casos persistentes se han asociado a atresia de la tricúspide y a hemorragias intracraneales.

Pelo y alopecia posnatal. El pelo en cuero cabelludo puede ser abundante o escaso al nacimiento; lo primero es más común en razas pigmentadas aunque también hay una tendencia familiar. La línea de implante del pelo es posterior y menos definida que en niños mayores. Estos pelos se convierten en vellos hipopigmentados durante el primer año de vida. El crecimiento de pelo terminal se establece en la segunda mitad del primer año de vida. Las pestañas y cejas son muy escasas o ausentes al nacer. La alopecia occipital es frecuente en los primeros meses de vida. Se ha atribuido al trauma y roce de la zona posterior del cuero cabelludo, pero la razón es que esta área entra en la fase telógena al nacimiento y, por consiguiente, se cae el pelo al tercer mes de vida.

LESIONES TRAUMÁTICAS ASOCIADAS AL PARTO

La transición de la vida intrauterina a la vida extrauterina por vía vaginal o cesárea es un trauma inevitable para el RN. Los avances tecnológicos utilizados y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos pueden aumentar el riesgo de complicaciones iatrogénicas. La mayoría de estos traumas no dejan secuelas, pero se pueden reflejar en la piel del RN. Los procedimientos antenatales pueden dejar secuelas cutáneas en el RN correspondientes a cicatrices iatrogénicas relacionadas con: heridas por punción como amniocentesis, muestras de vellosidad coriónica o monitorización fetal, y la realización de biopsias de piel del feto.

La piel del RN es pletórica, con marcado eritema, mayor en los sitios de presión posparto como la cara, cuero cabelludo, hombros y glúteos, correspondientes al mayor diámetro que pasa por el canal del parto. Lesiones perinatales de los tejidos

Figura 71-1. *Cutis marmorata* telangectásica congénita.

blandos (eritema, petequias, equimosis) pueden estar presentes en áreas traumatizadas por presencia de una desproporción pelvicocefálica o el uso de fórceps. En aproximadamente el 2% de los partos por cesárea se pueden producir laceraciones. La manifestación más frecuente del trauma del parto vaginal es el edema de cuero cabelludo y cara. El *caput succedaneum* es un área difusa de edema subcutáneo en el vértice de presión del cuero cabelludo por el canal del parto. Los cambios cutáneos desaparecen al cabo de unos pocos días.

Los RN de pretérmino pueden nacer con equimosis sin una razón traumática porque tienen una mayor fragilidad de la piel o presentar una anetodermia de la prematuridad. Esta entidad está recientemente descrita y corresponde a parches atróficos de la piel como consecuencia del adelgazamiento de la dermis.

CAMBIOS CUTÁNEOS TRANSITORIOS EN EL RECIÉN NACIDO

Hiperplasia de glándulas sebáceas. Se observa en más del 50% de los RN de término. Se presentan como múltiples pápulas amarillentas en la apertura del folículo sebáceo, ubicadas de preferencia en nariz, mejillas y parte superior del labio. Es secundario a un estímulo androgénico de las hormonas maternas en el último mes de gestación. Se resuelve espontáneamente dentro del primer mes de vida.

Quistes de *millium*. Aparecen dentro de los primeros días de vida y corresponden a pequeños quistes de inclusión de 1 a 2 mm de diámetro, que se producen por la retención de queratina y material sebáceo dentro del aparato pilosebáceo. Se aprecian como pequeñas pápulas blanquecinas o amarillentas localizadas en el rostro o cuero cabelludo, ocasionalmente en áreas genitales. Generalmente desaparecen dentro de las primeras semanas de vida, pero a veces pueden perdurar y ser marcadores de otras patologías neonatales.

Eritema tóxico neonatal. Corresponde a una erupción frecuente de los RN de término (21% a 41%), benigna y autolimitada. No presenta predilección por raza o sexo, pero la literatura muestra una leve mayor incidencia en varones. No se observa en RN prematuros, presenta una mayor incidencia durante la primera gestación, nacimientos en verano y otoño, alimentación con leche artificial, parto vaginal y un mayor tiempo de duración del trabajo de parto. Las lesiones comienzan entre las primeras 24 a 48 horas de vida, presentándose como pápulas amarillentas o pústulas sobre una base habonosa o eritematosa irregular, de 2 a 4 mm de diámetro (Figura 71-2). Se inicia la erupción en el rostro y luego se extiende a las extremidades y tronco (área más afectada) y glúteos, no compromete ni palmas ni plantas. La erupción dura aproximadamente 1 semana y se resuelve en forma espontánea. Se pueden observar recurrencias en alrededor del 11% de los casos, luego de 5 a 11 días de la erupción inicial. En algunos casos se ha asociado con eosinofilia periférica, en relación a una mayor severidad de la erupción. El diagnóstico se realiza

Figura 71-2. Eritema tóxico.

en forma clínica, si tenemos dudas se puede examinar el contenido eosinofílico y de escasos neutrófilos de una pústula. La etiología aún no está clara, un estudio en nuestro servicio no apoyó una de las últimas teorías que postulaba que podría tratarse de una respuesta inmunológica a la colonización microbiana temprana de la piel del RN.

Pustulosis cefálica neonatal. Corresponde a una pustulosis benigna facial. La erupción se inicia durante la primera y segunda semana de vida, caracterizándose por la presencia de múltiples papulopústulas pequeñas, monomorfas sobre una base eritematosa, comprometiendo la cara, el cuero cabelludo y el cuello. A diferencia del acné neonatal, no se observan comedones. Se ha asociado a la presencia de *Malassezia* (*globosa* y *sympodialis*). Se trata con antifúngicos tópicos con buena respuesta.

Acné neonatal. La literatura es confusa en este término pues se confunde con la pustulosis cefálica neonatal en las distintas publicaciones. En el acné neonatal debemos encontrar la lesión elemental del acné: el comedón. Clínicamente se manifiesta como pápulas, pústulas, comedones y ocasionalmente nódulos que afectan sobre todo a la cara (frente y mejillas) y que son escasas en número. Las lesiones se inician entre la 2ª y 4ª semana de vida y desaparecen de manera espontánea sin secuelas entre la 4ª y 12ª semanas. Puede dar paso en algunos casos a acné del lactante o infantil. La etiología no es clara, parece ser el resultado de una estimulación hormonal androgénica, generalmente transitoria, proveniente de las hormonas maternas. En general, no se requiere terapia dado que es una afección benigna y de regresión espontánea, se puede utilizar terapia tópica. Raramente se asocia a hiperplasia suprarrenal congénita o es secundario a una endocrinopatía; estos casos suelen ser más graves y persistentes.

Miliaria. Es una dermatosis común ocasionada por inmadurez de los conductos sudoríparos ecrinos con la consiguiente retención del sudor, lo que da origen a las lesiones clínicas de la miliaria. Puede estar presente en alrededor del 15% de los RN. La miliaria se ha visto en asociación con el exceso de

Figura 71-3. Miliaria rubra.

Figura 71-4. Nevo sebáceo de Jadassohn.

abrigo del RN y con la fototerapia por hiperbilirrubinemia. Se describen dos formas clínicas:

1. Miliaria cristalina o sudamina (obstrucción a nivel del estrato córneo). Son vesículas, pequeñas, transparentes, localizadas en áreas intertriginosas, zona del pañal, cuero cabelludo, cara y cuello.
2. Miliaria rubra (obstrucción a nivel del estrato córneo con filtración del sudor a la dermis). Caracterizada por pápulas eritematosas, vesículas o papulovesículas (Figura 71-3). Se ve con mayor frecuencia en RN de término y después de la primera semana de vida.

El tratamiento consiste en evitar el calor, la humedad y las cremas muy oclusivas. Las lesiones se resuelven espontáneamente en pocos días al disminuir la temperatura.

DEFECTOS DEL DESARROLLO

Aplasia cutis congénita. Es un defecto congénito que se caracteriza por la ausencia o el adelgazamiento de la epidermis, dermis y a veces del tejido celular subcutáneo. Presenta una incidencia de 3 cada 10.000 RN. La aplasia cutis congénita puede presentarse aislada o asociada a otras malformaciones. El defecto está presente al nacimiento, generalmente ubicado en el cuero cabelludo y aparece como una erosión o úlcera, frecuentemente cerca o sobre la línea media, cuyo diagnóstico es principalmente clínico y rara vez requiere la realización de una biopsia. El tronco y extremidades también pueden verse comprometidos. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y existen formas esporádicas y hereditarias. El pronóstico es bueno cuando no está asociado a otras malformaciones y el tratamiento es conservador. La mayoría de las veces da origen a una cicatriz alopécica y solo en contados casos se necesita una reparación quirúrgica.

Nevo sebáceo de Jadassohn. Es un hamartoma organoide de las estructuras de los apéndices cutáneos (glándulas sebáceas y folículos pilosos). Esta lesión está generalmente presente al nacer como una placa amarillenta o anaranjada, oval o lineal, alopécica y localizada con mayor frecuencia en cabeza o cuello (Figura 71-4). Se presenta en el 0,3% de los RN. En la adolescencia se hace más papilomatoso o verrucoso presentando una propensión a desarrollar un crecimiento neoplásico generalmente benigno. Los estudios actuales muestran una menor incidencia a la malignidad, presentándose esta generalmente posterior a la pubertad. Se recomienda su extirpación frente a la aparición de crecimiento rápido con forma de nódulos o la ulceración superficial. Existen controversias sobre la necesidad de su extirpación quirúrgica profiláctica, la conducta actual es la observación seriada y las decisiones sobre la cirugía deben individualizarse.

MARCAS DE NACIMIENTO

Lesiones vasculares

Las anomalías vasculares de la infancia corresponden a un motivo de consulta frecuente en la población pediátrica. Dentro de este grupo de patologías se incluyen diversos cuadros clínicos. Es fundamental realizar un adecuado diagnóstico diferencial y un enfrentamiento terapéutico precoz. Según la *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) hay 2 grupos de marcas vasculares: malformaciones y tumores.

Tumores vasculares: hemangioma. El hemangioma es el tumor benigno más común de la infancia, con una incidencia del 5% al 10%. La mayoría se desarrolla en las primeras semanas de vida, crecen rápidamente en los primeros 6 meses (especialmente entre la quinta y octava semana), alcanzando el 80% del tamaño tumoral a los 3 meses de vida. Se estabilizan entre los 10 y 18 meses, involucionando entre los 3 y 5 años de edad. Se ven con mayor frecuencia en mujeres, niños de pretérmino, de bajo peso de nacimiento y embarazos múltiples.

Son generalmente únicos y localizados en cara y cuero cabelludo. Según su localización se dividen en superficiales, profundos y mixtos. Los hemangiomas superficiales son rojos

Figura 71-5. Hemangiomas superficiales múltiples.

Figura 71-6. Mancha salmón occipital.

y brillantes, de tamaños variables (Figura 71-5). Los profundos son de color azulado o color piel, de límites difusos y blandos. Los hemangiomas mixtos son una mezcla de los dos anteriores. Actualmente los hemangiomas también se dividen, según su distribución, en localizados (72%), segmentarios (18%), multifocales (3%) e indeterminados (8%). Las lesiones localizadas comprometen áreas pequeñas, los hemangiomas segmentarios abarcan áreas más extensas de la piel y se asocian con un mayor número de complicaciones. Los hemangiomas pueden acarrear grandes problemas estéticos y también funcionales cuando dificultan la visión, audición y alimentación. La complicación más frecuente de un hemangioma es la ulceración seguida de la sobreinfección bacteriana.

En hemangiomas segmentarios faciales se debe descartar el síndrome de PHACE. Este síndrome se caracteriza por la presencia de un hemangioma facial extenso segmentario asociado a malformación del sistema nervioso, anomalías cerebrales, cardíacas, oculares y esternales. Ante el hallazgo de hemangiomas lumbosacros de más de 5 cm, ulcerados, asociados a otras lesiones cutáneas (lipomas, hipertricosis, nevos), debe descartarse la presencia de disrafismo espinal. La presencia de más de 5 hemangiomas debe hacer sospechar la presencia de hemangiomas hepáticos. Existen también los hemangiomas llamados congénitos, que son aquellos que han logrado su evolución completa intraútero, de tal manera que se encuentran completamente desarrollados al momento de nacer. Se reconocen dos tipos, el hemangioma congénito rápidamente involutivo: RICH y el hemangioma congénito no involutivo: NICH.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, sin embargo, hay ocasiones en que se debe recurrir al estudio de imágenes. La ecografía de partes blandas con Doppler (por un médico experimentado) y la resonancia magnética son las modalidades diagnósticas más eficientes.

El tratamiento de elección de los hemangiomas de la infancia en la actualidad son los betabloqueadores, que han demostrado ser seguros y efectivos usados en forma adecuada y precoz. Requerirán tratamiento aquellos hemangiomas que comprometan una función vital, que crezcan rápidamente, ulcerados y/o que provoquen una desfiguración estética importante. De acuerdo al tamaño, extensión y localización el tratamiento puede ser a base de betabloqueadores tópicos (timolol) u orales (propanolol, atenolol). La eficacia del tratamiento depende de la precocidad en la cual se inicie el betabloqueador, idealmente desde la quinta a sexta semana en adelante.

Figura 71-7. *Nevus flammeus*.

Malformaciones vasculares

Mancha salmón. Es la lesión vascular más frecuente del RN, pudiendo estar presente en el 40% y el 60% de ellos. Clínicamente se caracteriza por lesiones planas, rosado pálido a rojo intenso, que pueden aparecer en la nuca, vértex, frente, interciliar, dorso nasal, labio superior, y sobre los párpados (Figura 71-6). Esta lesión vascular es producida por capilares dérmicos distendidos de la circulación fetal persistente. No requiere tratamiento ya que generalmente desaparecen en el primer año de vida, salvo la de nuca que en el 50% de los casos permanece hasta la edad adulta.

Nevus flammeus. Corresponde a una malformación vascular capilar. Generalmente presente al nacer como una mácula rosada o rojo violácea, que crece de forma proporcional al crecimiento somático del niño (Figura 71-7). Y si no se trata persiste a lo largo de toda la vida. El síndrome de Sturge Weber se caracteriza por la tríada de 1) malformación vascular capilar que afecta siempre la rama V1 del nervio trigémino (puede ser más extenso), 2) alteraciones oculares (especialmente glaucoma) y 3) alteraciones leptomeníngeas y cerebrales. El riesgo de este síndrome aumenta si hay afectación de V1 bilateral y en casos de compromiso de V1, V2 y V3 en forma simultánea. Los pacientes con la malformación exclusivamente en V2 y V3, sin afectación de V1, no presentan riesgo de Sturge Weber, razón por la que no requieren estudio con neuroimágenes.

Lesiones pigmentarias

Marcas de nacimiento hiperpigmentadas. Las lesiones hiperpigmentadas son muy frecuentes en el RN. Pueden corresponder a lesiones únicas o múltiples, de diverso tamaño, presentarse de manera aislada o asociadas a otras patologías de mayor complejidad. Pueden estar presentes al momento de nacer o manifestarse en las primeras semanas de vida.

Melanosis dérmica. Antiguamente denominada mancha mongólica. Se presenta al nacer como una mácula color azul pizarra localizada generalmente en la región lumbosacra, pero también aparece en tronco y extremidades. Es una lesión muy común y se ve de preferencia en niños con piel morena. La lesión va desapareciendo gradualmente con el tiempo (2 a 3 años).

Mancha café con leche. Es frecuente encontrar la presencia de máculas café con leche de diferentes tamaños en recién nacidos (Figura 71-8). Es muy común ver una o dos lesiones hiperpigmentadas con bordes irregulares, principalmente en niños de piel oscura. La presencia de múltiples manchas café con leche (más de 6) mayores a 5 mm debe orientar al diagnóstico de una neurofibromatosis.

Figura 71-8. Manchas café con leche.

Nevo melanocítico congénito. Es frecuente encontrar pequeños nevos congénitos, que se presentan como máculas o pápulas, bien circunscritas, con una pigmentación de café a negruzca, que con el tiempo crecen y pueden presentar pelos en su superficie, lo que no le confiere mayor o menor riesgo de malignización.

La presencia de nevos congénitos gigantes (mayor a 6 cm en tronco y 9 cm en cuero cabelludo) o pequeños (menor a 1,5 cm) representa un grupo de lesiones melanocíticas con predisposición a desarrollar melanoma, por eso se recomienda su vigilancia durante los primeros años de vida y su extirpación, si es necesario y técnicamente posible.

Especial cuidado se debe tener con aquellos nevos congénitos localizados en cuero cabelludo, en línea media posterior, y en aquellos que presentan gran número de lesiones satélites (especialmente > 50) dado que pueden ser marcador de disrafia espinal y orientar a la presencia de melanosis leptomeníngea.

Marcas de nacimiento hipopigmentadas:

Nevo despigmentoso. Mal llamado nevo acrómico. Se presenta al nacer como una mácula hipopigmentada aislada (Figura 71-9). Tiene diferente tamaño y se hace más evidente con el tiempo. No requiere tratamiento.

Ante la presencia de más de 3 máculas hipocrómicas se debe sospechar el diagnóstico de esclerosis tuberosa (ET), sin embargo, el 5% de la población puede presentarlas sin estar asociado a patología. La ET corresponde a la segunda genodermatosis más frecuente. Las características clínicas de la esclerosis tuberosa incluyen: múltiples hamartomas (piel, cerebro, retina, riñón, corazón y pulmón). La tríada clásica (convulsiones, retraso del desarrollo psicomotor y angiofibromas faciales) se da solo en el 30% de los casos.

Mosaicismo pigmentario. Especial referencia haremos al término mosaicismo pigmentario, motivo frecuente de consulta en población pediátrica. El término mosaico se refiere a individuos compuestos por dos o más poblaciones celulares genéticamente distintas, que derivan de un cigoto genéticamente homogéneo, lo que da origen a la presencia de máculas hipo o hiperpigmentadas lineales habitualmente

Figura 71-9. Nevo despigmentoso.

ubicadas en extremidades y tronco (Figura 71-10). El mosaicismo pigmentario no representa ninguna patología.

INFECCIONES

Para diagnóstico y tratamientos revisar los Capítulos 21 y 22: *Infecciones congénitas y perinatales* e *Infecciones virales micóticas del periodo del recién nacido*, respectivamente.

Síndrome de TORCH. TORCH es un acrónimo para Toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus y virus herpes. Estas enfermedades se agruparon juntas porque son indistinguibles clínicamente, pueden ser inaparentes en los RN y pueden tener efectos severos a largo plazo. La infección materna es generalmente asintomática y el diagnóstico requiere de test específicos de laboratorio. Hay otros cuadros infecciosos que se presentan con cuadros clínicos similares como la sífilis congénita, tuberculosis, listeriosis, leptospirosis, hepatitis, enterovirus y adenovirus. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: bajo peso de nacimiento, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, petequias, púrpura, ictericia, microcefalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis, cataratas, microftalmia y neumonitis.

Toxoplasmosis. Infestación producida por el protozoo intracelular *Toxoplasma gondii*. La forma de transmisión es por ingestión de alimentos contaminados con heces de gatos infectados, carnes mal cocidas, transfusiones de sangre, trasplante de órganos o inoculación directa de la piel. La infección congénita ocurre secundaria a la parasitemia materna e infección transplacentaria. La infección del feto ocurre solamente si la infección primaria de la madre sucede durante el embarazo. La gravedad de la infección fetal varía, mientras más temprana se asocia a más probabilidades de muerte fetal o enfermedad neurológica y oftálmica grave. Las manifestaciones sistémicas más frecuentes son: alteraciones oculares, alteraciones neurológicas, hepatoesplenomegalia, manifestaciones gastrointestinales y linfoadenopatías. Las manifestaciones cutáneas incluyen ictericia, petequias, equimosis, púrpura y maculopápulas por focos de eritropoyesis dérmicas.

Citomegalovirus. Es una de las causas de infección viral más frecuentes en el RN y puede ser adquirido de forma congénita, perinatal o posnatal. Las manifestaciones cutáneas son debidas a una hematopoyesis extramedular (manchas en *blueberry muffin*) y petequias secundarias a una trombocitopenia, que desaparecen durante las primeras semanas de vida. Las manifestaciones sistémicas son retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia con coriorretinitis, hepatoesplenomegalia y neumonitis.

Rubéola congénita. Se origina por infección del virus rubéola (RNA virus de cadena simple), que penetra transplacentariamente al feto secundario a la viremia materna. Aproximadamente, el 90% de los fetos expuestos durante el primer trimestre desarrolla infección clínica; posterior al primer trimestre los fetos tendrán uno o más anomalías congénitas. Los RN son de bajo peso con microcefalia, sordera, cataratas, alteraciones cardíacas, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, y una erupción papulosa en la cara, tronco y extremidades. Las manifestaciones cutáneas más características son petequias, púrpura y focos de eritropoyesis dérmica.

Sífilis congénita. Se debe al pasaje de espiroquetas (*Treponema pallidum*) de la madre al hijo en cualquier etapa de la gestación. Si la madre es portadora de una sífilis primaria o secundaria la posibilidad de transmisión es mayor (70% a 100%). En los últimos años ha habido un aumento de la incidencia de sífilis, sin embargo, gracias a los controles seriados de la mujer embarazada, los índices de sífilis congénita no han presentado cambios. La sífilis congénita precoz, es decir, antes de los 2 primeros años de vida, corresponde a la etapa de secundarismo de la forma adquirida, es decir, por diseminación treponémica. El contacto es transplacentario. Los síntomas pueden estar al nacimiento o aparecer alrededor de las primeras 6 a 8 semanas de vida. Mientras más precoz se presenta la enfermedad, más grave es el pronóstico. La sífilis congénita precoz se manifiesta clínicamente con retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, linfoadenopatías generalizadas, anemia, leucocitosis, leucopenia y trombocitopenia. Las lesiones mucocutáneas son rinitis, laringitis, lesiones erosivas en mucosas, máculas eritematoescamosas y pápulas con predilección en plantas y palmas, manifestaciones esqueléticas de osteocondritis, periostitis y osteítis son comunes. La sífilis congénita tardía incluye los dientes de Hutchinson (dientes cónicos), deformidad del dorso nasal (en silla de montar), queratitis intersticial y sordera.

Virus herpes simple neonatal y congénito (VHS). El riesgo de herpes neonatal es mayor si la madre tuvo una primoinfección herpética durante el embarazo que durante las recurrencias de este. Esta infección genital es frecuentemente asintomática exponiendo al RN a un alto riesgo. La infección en el RN puede manifestarse en distintas etapas: intrauterina, en el momento del parto por contagio de secreciones infectadas de la madre (VHS-2) y, por último, posnatal por contacto con individuos portadores de VHS-1 (padres o personal de la salud). El síndrome congénito (infección intrauterina) es raro y se manifiesta con anormalidades del SNC (microcefalia, hidrocefalia), del ojo (microftalmia, coriorretinitis) y de la piel (cicatrices, vesículas, petequias y púrpura). La infección adquirida perinatal (por contagio en el momento del parto) puede presentarse como enfermedad mucocutánea, enfermedad sistémica y/o encefalitis. Las lesiones cutáneas son típicamente vesículas agrupadas o pústulas sobre una base eritematosa, lesiones erosivas y estomatitis. Por último, la infección posnatal si se presenta durante las 2 primeras semanas de vida, es considerada y tratada como enfermedad mucocutánea.

Síndrome de varicela fetal y neonatal. El síndrome de varicela fetal puede ocurrir como resultado de una primoinfección por varicela en la madre, casi siempre durante el primer trimestre del embarazo. El RN nace con lesiones cutáneas cicatriciales con distribución en dermatomos y ocasionalmente ulceraciones cutáneas. Presenta una alta probabilidad de anomalías neurológicas, oftalmológicas y esqueléticas. Lo más frecuente es hipoplasia de un miembro. Este síndrome es raro porque el virus tiene baja propensión a pasar la barrera transplacentaria y en general las mujeres en edad fértil tienen inmunidad contra este virus. En el período neonatal, la varicela primaria afecta al 25% de los niños expuestos a la varicela materna en las tres últimas semanas de gestación y es grave si la exposición se produce 1 semana antes y 3 días después del parto. Las lesiones cutáneas son más graves en este período, el patrón clínico es similar a un paciente inmunodeprimido, encontrándose múltiples vesículas sobre una base eritematosa, monomorfas, incluso hemorrágicas y pueden hasta formar ampollas.

Candidiasis congénita y neonatal. Las infecciones candidiásicas afectan principalmente al RN de pretérmino o de bajo peso. Estas se pueden dividir en dos grupos: las adquiridas intraútero o en el canal del parto, y las que se adquieren posteriormente. La forma congénita es poco frecuente y usualmente es benigna. Se adquiere intraútero por vía ascendente, incluso con membranas amnióticas íntegras. Las lesiones pueden estar presentes al nacimiento o aparecen durante los primeros 6 días de vida. La infección puede ser localizada en la piel, con máculas eritematosas, pápulas, pústulas y erosiones con descamación; generalmente la erupción desaparece espontáneamente. Como tratamiento se pueden usar antifúngicos tópicos por períodos cortos, en raras ocasiones los RN con lesiones cutáneas se complican con neumonías o compromiso gastrointestinal que requieren el uso de antifúngicos sistémicos. La candidiasis neonatal se adquiere durante el pasaje por el canal del parto y se manifiesta después de la primera semana de vida. En el RN de término se presenta con compromiso oral, dermatitis del pañal o de pliegues como un intertrigo. En el RN de pretérmino se puede presentar una enfermedad generalizada que requiere tratamiento sistémico.

Enfermedades cutáneas mediadas por toxinas. El *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo (Fago grupo II) elabora toxinas. Estas toxinas producen epidermolisis y la consiguiente formación de ampollas. En los RN se presentan dos tipos de cuadros: uno localizado que es el impétigo ampollar y una forma generalizada llamado síndrome de piel escaldada estafilocócica. El impétigo ampollar se presenta durante las 2 primeras semanas de vida con ampollas subcórneas flácidas, transparentes, que pueden ser únicas o múltiples, generalmente sin eritema en la piel subyacente. En el síndrome de piel escaldada el RN presenta ampollas difusas superficiales y/o descamación. En el período neonatal puede provocar epidemias en las unidades neonatales. El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales en estas infecciones (Capítulo 24: *Infecciones bacterianas*).

BIBLIOGRAFÍA

Abarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F *et al.* Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study.J Am Acad Dermatol 2014; 70(6):1045-49.

Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V *et al.* Skin colonization by Malassezia species in neonatos: A prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. Arch Dermatol 2002; 138:215-18.

Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. Pediatrics 2013; 131(6):e1739-47.

David W, Kimberlin DW. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. N Engl J Med 2011; 365:1284-92.

de Graaf M, Breur JM, Raphaël MF *et al.* Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. J Am Acad Dermatol 2011; 65(2):320-27.

Eichenfield L, Frieden J, Esterly N. Neonatal dermatology. 3ª ed. Philadelphia: Saunders, 2014.

Farías L, Tapia JL, Concha M *et al.* Búsqueda de microrganismos en Eritema Tóxico Neonatal: un acercamiento a su etología. Congreso Chileno de Neonatología, octubre 2012.

Hurwitz S. Cutaneous disorders of the newborn. En: Hurwitz S. Clinical pediatric dermatology. Philadelphia: WB Saunders Co, 2011; 10-36. 2012.

Izci Y, Gonul M, Secer HI, Gonul E. Aplasia cutis congenital: a rare cutaneous sign of split cord malformations. Int J Dermatol 2007; 46: 1031-35.

Kimberlin DW, Whitley RJ. Neonatal herpes: What have we learned? Semin Pediatr Infect Dis 2005; 16:7-16.

Larralde M, Abad E, Luna P. Dermatología pediátrica. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2010

Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med 2008; 12; 358:2649-45.

Marchini G, Nelson A, Edner J *et al.* Erythema toxicum neonatorum is an innate immune response to commensal microbes penetrated into the skin of the newborn infant. Int Pediatr Res Foundation 2005; 58:613-16.

Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. Semin Pediatr Infect Dis 2005; 16:44-49.

Shwayder T, Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders: Dermatol Ther 2005; 18:87-103.

Sorrell J, Chamlin SL. Topical timolol 0.5% gel-forming solution for small deep facial infantile hemangiomas. Pediatr Dermatol 2013; 30(5):592-94.

Zegpi MS, Fajre X, Benedetto J, Salomone C. Hemangiomas de la infancia. Rev Chil Dermatol 2005; 21:78-83.

Zegpi MS. Lesiones vasculares cutáneas en la infancia. En: Meneghello. Pediatría. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2013.

Wallach D. Diagnosis of common, benign neonatal dermatoses. Clin Dermatol 2003; 21:264-68.

FÁRMACOS EN EMBARAZO Y LACTANCIA

72

P. Toso M. • C. Vera G.

Cada vez es más frecuente el uso de fármacos durante el embarazo y lactancia para el tratamiento de enfermedades maternas previas o intercurrentes. En promedio se reporta el uso de 3 fármacos y/o suplementos durante el embarazo y 4 durante la lactancia. Algunos de estos medicamentos pueden tener efectos teratogénicos o tóxicos para el embrión o feto, por lo que su prescripción debe ser la estrictamente necesaria. La mujer embarazada o puérpera debe, además, evitar la contaminación ambiental, el cigarrillo, el alcohol y/o las drogas ilícitas. Es función fundamental del médico hacerle notar la toxicidad de estos hábitos para ella y su hijo.

COMPORTAMIENTO DE LOS FÁRMACOS EN EL ORGANISMO DE LA MUJER EMBARAZADA

Absorción de fármacos. Durante el embarazo ocurre una serie de cambios fisiológicos que afectan la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. La absorción puede estar disminuida por los vómitos y por los cambios de pH gástrico, también por el enlentecimiento del vaciamiento gástrico, propios del embarazo. La absorción de drogas por la vía aérea puede ser más rápida, ya que el gasto cardíaco está aumentado, existe hiperventilación y además hay un aumento del flujo sanguíneo pulmonar.

Distribución de la droga en la madre. Una vez que la droga se ha absorbido, viene el proceso de distribución en el organismo. Durante el embarazo se produce una importante expansión del volumen plasmático, hasta del 50% sobre la basal, y llega a su máximo entre las 28 y 32 semanas. Esta situación lleva a una hipoalbuminemia relativa, que disminuye la unión de las drogas a las proteínas plasmáticas, aumentando la proporción de droga libre, susceptible de atravesar la placenta.

Eliminación de la droga en la madre. Las principales vías de eliminación de un fármaco son la hepática y la renal. Si bien el hígado no sufre modificaciones importantes en su función, durante el embarazo disminuye significativamente la fracción hepática del débito cardíaco y esto puede afectar los procesos de eliminación de algunas sustancias. El sistema renal es fundamental en la excreción de muchos fármacos y su función está aumentada en el embarazo, tanto por incremento del flujo plasmático renal como de filtración glomerular cercana al 50%, y puede verse afectado por algunas patologías propias de la gestación, como en casos severos de síndrome hipertensivo del embarazo.

Traspaso de la droga al feto. El transporte de sustancias a través de la placenta se establece cerca de la quinta semana de vida del embrión. Las sustancias extrañas al organismo cruzan la placenta principalmente por difusión pasiva simple, con una velocidad que depende principalmente de la gradiente de concentración. La farmacocinética de una droga no es la misma en la madre que en el feto. Hay drogas que alcanzan mayores concentraciones plasmáticas fetales que maternas, como es el caso del diazepam y de los salicilatos. Otras, como algunos anticonvulsivantes, se fijan en alta proporción a las proteínas plasmáticas maternas, por lo que la concentración fetal es menor.

Los factores que condicionan el paso placentario de los fármacos son: el flujo placentario, la unión a proteínas plasmáticas, el peso molecular del fármaco (compuestos con un peso molecular < 600, que es la mayoría, atraviesan fácilmente la placenta), su grado de ionización y su liposolubilidad. Los fármacos liposolubles, no unidos a proteínas y no ionizados pasan más fácilmente por la placenta.

Flujo sanguíneo placentario. La velocidad de paso de fármacos liposolubles es directamente proporcional al flujo placentario, si bien también influye su peso molecular. El pasaje de drogas a través de la placenta es menor cuando el flujo está disminuido en situaciones que implican isquemia placentaria, como la preeclampsia o eclampsia y algunas enfermedades reumatológicas. Algo similar ocurre por el efecto de algunas sustancias como catecolaminas, angiotensina II, oxitocina y durante el trabajo de parto.

Metabolismo placentario de fármacos. Muchos fármacos son metabolizados por homogenizados de placenta *in vitro*. A

medida que la placenta madura, va disminuyendo el espesor del epitelio trofoblástico y aumenta la superficie de contacto, por lo que podría esperarse un aumento en la velocidad de difusión de fármacos a mayor edad gestacional, sumado a un incremento en el flujo placentario.

Eliminación de las drogas por la unidad fetoplacentaria. La eliminación de una droga en el compartimiento fetal se realiza principalmente por difusión hacia el compartimiento materno, pero muchos metabolitos se quedan en el lado fetal, hasta que, a medida que progresa la madurez fetal, los riñones aumentan su función y una mayor cantidad de droga circulante pasa al líquido amniótico. La reducida capacidad de eliminación y el hecho de que la mitad de la circulación fetal a través de la vena umbilical alcanza directamente el corazón y el cerebro fetal sin pasar por el hígado, disminuyendo más aun la capacidad de metabolización de drogas, hace que el efecto de la droga en el feto pueda ser más prolongado. Existen evidencias de que tanto la placenta humana como el feto son capaces de metabolizar una droga, pero en términos prácticos, son ineficientes para eliminarla.

EFECTOS DE LOS FÁRMACOS SOBRE EL EMBRIÓN Y EL FETO

En términos generales, la administración de drogas durante el embarazo puede producir alteraciones en la adaptación del RN a través de cuatro mecanismos:

- Secundario a malformaciones generadas por administración en el primer trimestre del embarazo, ejemplo: talidomida e inmunosupresores.
- Por restricción del crecimiento intrauterino, ejemplo: cigarrillo y cocaína.
- Por alteración de mecanismos fisiológicos del RN cuando son administrados en el tercer trimestre, ejemplo: antinflamatorios no esteroidales, anticoagulantes, propanolol, demerol y anestésicos.
- Por síndrome de deprivación en el neonato, cuando la madre ha ingerido drogas que producen adicción: heroína, cocaína, LSD, alcohol, tabaco y otros.

La influencia de un fármaco específico sobre el desarrollo fetal o del RN es determinada en gran parte por el momento en que se administra.

Período de gametogénesis. En el período de la gametogénesis ciertos fármacos podrían provocar alteraciones de la información genética e incluso la muerte del embrión (LSD, fenitoína, metadona, antifólicos, talidomida y etanol). De tal manera, hay fármacos que pueden alterar al embrión incluso cuando es administrado a la madre o al padre previamente a la concepción del nuevo hijo. Puede producirse un trastorno en la organización biológica, llevando a alteraciones bioquímicas, fisiológicas o conductuales que frecuentemente no son evidentes al nacer, lo cual se denomina embriopatía cubierta.

Período embrionario. Comprende desde la fecundación hasta la semana 11 de amenorrea (semana 9 de vida intrauterina). Es el momento más vulnerable en cuanto a la acción teratogénica de los fármacos, es decir, que afectan el desarrollo del embrión produciendo malformaciones. Uno de los ejemplos más clásicos, la talidomida, es considerada un teratógeno verdadero, ya que afecta del 85% al 90% de los embriones expuestos, mientras que otros fármacos producen defectos en un menor porcentaje, por lo que se les considera teratógenos potenciales. Algunas drogas tienen efecto teratogénico menos probado y este se produciría solo bajo determinadas condiciones.

Período fetal. Se extiende desde las 12 semanas de amenorrea hasta el parto. En esta etapa hay crecimiento y maduración de funciones, aumentando de manera importante el peso y talla fetal. Los fármacos tóxicos pueden producir aborto, muerte fetal, parto prematuro, alteración del desarrollo y función de órganos y restricción de crecimiento intrauterino. Entre los agentes tóxicos más conocidos en esta etapa se pueden mencionar: algunos antibióticos, cigarrillo, cloroquina, metales pesados, cininas, salicilatos, etcétera.

La información sobre los efectos potenciales de los fármacos en el feto es muy amplia y no siempre bien documentada. El embarazo y la lactancia son momentos en los cuales no es éticamente recomendable realizar estudios de alta validez científica. La *Food and Drug Administration* (FDA) hizo una clasificación para orientarse en relación con el tipo de evidencia que existe para el uso de fármacos durante el embarazo. En 1979 se clasificó a los fármacos en categorías A, B, C, D y X, de acuerdo a su potencial daño al feto según la evidencia disponible (Tabla 72-1). Esta clasificación no era extrapolable para el período de lactancia. Para los fármacos y lactancia se han usado otras clasificaciones como la usada en Andalucía, España mostrada en la Tabla 72-2.

En todo caso, la información disponible de seguridad de fármacos durante el embarazo proviene en el 5% de estudios realizados en seres humanos y en el 95% realizados en animales. El 48% de los medicamentos disponibles carece de información acerca de sus efectos durante la lactancia, el 43% informa sobre la base de la experiencia realizada en animales y solo el 5% presenta información aportada por experiencia en seres humanos. Muchos de los estudios son de reportes de casos, por lo tanto, es recomendable la actualización permanente de la información disponible. La FDA recibe reportes de posibles efectos adversos de drogas al sitio www.fda.gov/medwatch/index.htlm. Este reporte debe incluir el nombre genérico y comercial de la droga, niveles en la madre, leche y lactante, además del efecto adverso detectado.

Grupo de expertos ha manifestado que es urgente generar información de calidad al respecto. Sugieren se lleve un registro de embarazadas y nodrizas a las que se les prescribe algún fármaco por necesidad y se reporten sus efectos. Además, ponen cautela en el análisis de estudios de niveles de drogas en la leche, porque la medición de niveles de fármaco en leche materna tiene múltiples sesgos.

Tabla 72-1. Fármacos en embarazo y lactancia: Categoría FDA

A	Estudios controlados en mujeres no demuestran riesgo fetal en el primer trimestre y tampoco hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores. La posibilidad de riesgo para el feto parece remota.
B	Estudios de reproducción realizados en animales no demuestra riesgo fetal. No existen estudios controlados en embarazadas; o estudios de reproducción en animales que muestren efectos adversos (que no sean una disminución de la fertilidad) que no estén confirmados en embarazadas durante el primer trimestre. No hay riesgo evidente en los otros trimestres.
C	Estudios en animales han demostrado efectos adversos en el feto (teratogénicos, letales u otros) pero no existen estudios controlados en mujeres. Los fármacos solo deben indicarse si el beneficio justifica el potencial riesgo fetal.
D	Existe evidencia clara de riesgo para el feto humano, pero los beneficios del fármaco en la embarazada, a pesar del riesgo fetal, son aceptables (ejemplo: Si la droga es necesaria por una situación de riesgo vital o por una enfermedad grave en la que no sirven fármacos más seguros).
X	Estudios en humanos y animales han demostrado alteraciones fetales o existe clara evidencia de riesgo fetal basado en la experiencia en humanos y el riesgo supera claramente cualquier posible beneficio. Su uso está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo.

Tabla 72-2. Categorías de riesgo en la lactancia

Categoría	Definición
A. Compatible con la lactancia	Medicamentos que no han mostrado riesgo para el lactante, por lo que en principio podría administrase a la madre durante la lactancia.
B. Precaución	Medicamentos que podrían utilizarse con precaución durante la lactancia, vigilando la posible aparición de efectos adversos en el lactante. Se trataría de medicamentos relativamente contraindicados por existir un riesgo teórico de toxicidad o efectos adversos leves en el lactante; medicamentos contraindicados en ciertas condiciones clínicas determinadas del lactante, o determinadas dosis o vía de administración.
B.* Precaución	Por no disponerse de datos sobre su excreción en leche materna se recomienda utilizar un medicamento alternativo más seguro durante la lactancia. En ocasiones, aunque no se disponga de datos sobre la excreción en leche materna, la consideración teórica de sus características fisicoquímicas o farmacocinéticas, pueden hacer que no se recomiende la utilización del fármaco, por existir un riesgo de toxicidad potencial significativa.
C. Contraindicado	Medicamentos contraindicados por haberse descrito efectos adversos graves o porque se considere elevada la probabilidad de que ocurran.

En 2015, la FDA reemplazó las antiguas categorías de letras en el etiquetado de los medicamentos para hacerlos más explicativos para los pacientes como para los proveedores de atención médica. La Norma Final de Etiquetado para Embarazo y Lactancia (NFEEL) entró en vigencia el 30 de junio de 2015, sin embargo, los plazos para implementar esta nueva información sobre las etiquetas de los fármacos son variables.

Los medicamentos recetados sometidos a la aprobación por la FDA después del 30 de junio de 2015 utilizarán el nuevo formato de inmediato, mientras que en los medicamentos aprobados a partir del 30 de junio de 2001 se introducirá gradualmente el nuevo etiquetado. Los medicamentos aprobados antes del 29 de junio de 2001 no están sujetos a la regla NFEEL, sin embargo, la categoría de letras debe ser removida antes del 29 de junio de 2018. El etiquetado de los medicamentos de venta libre no cambiará, ya que estos

Tabla 72-3. Información del etiquetado de los medicamentos en el embarazo. Las categorías de riesgo A, B, C D y X, en uso desde 1979, se sustituyen ahora por secciones y subsecciones explicativas

Categoría	
Embarazo (incluye trabajo y parto)	– Registro de la exposición del embarazo – Resumen del riesgo – Consideraciones clínicas – Datos
Lactancia (incluye madres lactantes)	– Resumen de riesgo – Consideraciones clínicas – Datos
Mujeres y varones de potencial Reproductivo	– Pruebas de embarazo – Anticoncepción – Esterilidad

productos farmacéuticos no se ven afectados por la nueva norma de etiquetado del embarazo de la FDA.

La información que debe incluir el etiquetado de cada medicamento está disponible en Tabla 72-3. La subsección "Embarazo" proporcionará información sobre la dosificación y los riesgos potenciales para el feto en desarrollo. Dará información del registro que alimenta estos datos de cómo las mujeres embarazadas se ven afectadas cuando usan el medicamento o producto biológico. La información en el etiquetado de drogas sobre la existencia de cualquier registro de embarazo ha sido recomendada previamente, pero no se solicitaba hasta ahora. También se incluirá información de contacto para alimentar los registros y se animará a las mujeres embarazadas a inscribirse para ayudar a proporcionar datos sobre los efectos del uso de drogas o biológicos durante el embarazo.

Si no se dispone de información para las subsecciones del "Registro de Exposiciones del Embarazo, Consideraciones Clínicas y Datos", estas subsecciones serán excluidas del etiquetado. Siempre se pondrán los subtítulos "Resumen de Riesgos", incluso si no hay datos disponibles.

Por su creciente uso, preocupa mucho tener pronto información clara sobre el uso durante el embarazo de antidepresivos y de AINE. En los antidepresivos se han descrito síndrome de deprivación, hipertensión pulmonar transitoria y mayor posibilidad de hospitalizarse del niño al nacer, por distintas razones. En los AINE se describe el cierre intraútero del *ductus* arterioso, con mayor inestabilidad cardiorrespiratoria al nacer.

FÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA

Durante la lactancia la madre puede estar expuesta a contaminantes ambientales, tóxicos (alcohol, tabaco y drogas) y/o medicamentos necesarios por terapéutica. Deben ser considerados los potenciales problemas que significan para el niño en lactancia y analizar su comportamiento farmacológico para conducir el manejo de la situación.

Contaminantes ambientales. Debe preocupar el contenido de diclorodifenil tricloroetano (DDT) en la leche materna (LM) en lugares geográficos en que la población ingirió carne de animales contaminados. El ser humano se transforma en reservorio de DDT y la lactancia es una vía de secreción. Este efecto es a largo plazo. Sin embargo, la leche de vaca disponible puede estar igualmente contaminada, de modo que no necesariamente será sabio suspender la lactancia, sino más bien hacer un cuidadoso análisis de las decisiones.

Café, té y chocolate. Su ingestión conjunta puede producir una dosis acumulativa de metilxantinas, sobre todo en las primeras semanas de vida del RN, debido a su lento metabolismo hepático.

Drogas de uso terapéutico en la madre. Las drogas que están absolutamente contraindicadas durante la lactancia materna son pocas, por ejemplo, las drogas antineoplásicas y los inmunosupresores. Su uso obligará al destete del niño y a la frenación farmacológica de la lactancia. Hay que considerar los efectos de las drogas sobre la lactancia, que se relacionan con la dopamina, la cual disminuye la secreción de prolactina, por lo que los agonistas de la dopamina inhiben la lactancia.

La droga recibida por la madre que amamanta se diluye en su plasma y se distribuye en compartimientos de su sistema orgánico, siendo esta distribución particular para cada droga. La dosis que permanece en el plasma potencialmente pasará a la leche materna. La mayoría de las drogas estudiadas ha mostrado un rango leche/plasma de 0,5 a 1. La droga presente en la leche materna afectará al niño dependiendo de su absorción oral. Existe la posibilidad de presentar reacciones alérgicas, idiosincrásicas o de toxicidad a las drogas recibidas. También puede haber acumulación neonatal de la droga y de que produzca un efecto máscara sobre la patología presente en el niño.

CONOCIMIENTO ACTUAL ESPECÍFICO SOBRE ALGUNAS DROGAS USADAS DURANTE LA LACTANCIA

Antimicrobianos. Estos pasan a la LM, pudiendo no afectar al niño. Aquellos que se absorben por vía oral pueden producir reacciones idiosincráticas o toxicidad selectiva. No se recomienda cloramfenicol, sulfonamidas o nitrofurantoína.

Analgésicos y psicoterapéuticos. En los ansiolíticos, antidepresivos y neurolépticos no se han encontrado efectos adversos serios, pero preocupa su uso dado que todos pasan en concentraciones de 0,5 a 1,0 veces a la LM. Esto es particularmente crítico en los prematuros y menores de 1 mes por el metabolismo renal y hepático disminuido. Por otro lado, son fármacos con efecto en el SNC, por lo tanto, su uso crónico puede afectar al cerebro que está en desarrollo. El ácido acetilsalicílico permanece en la LM hasta 48 h, por ello, se recomienda solo usar dosis aisladas.

Metilxantinas. Se acumulan en el RN. Hay peligro si al niño se le agrega teofilina. La madre asmática que recibe teofilina debe evitar la ingestión excesiva de té, café y chocolates, para no aumentar las dosis circulantes de metilxantinas, susceptibles de pasar a la LM y de acumularse en el RN.

Agentes cardiovasculares y diuréticos. La digoxina llega a la LM en cantidad mínima por su importante distribución en el organismo materno, no preferente en el plasma. Debe haber cautela con el uso de clortalidona.

Drogas antitiroides. No hay suficiente conocimiento sobre ellas, probablemente el propiltiouracilo no produce daño en dosis menores a 750 mg/día.

Anticoagulantes. La warfarina no llega a la LM y la heparina no se absorbe por vía oral. Es relevante monitorizar a la

madre por aparición de grietas durante el amamantamiento que pudieran eventualmente complicarse con sangrados.

Anticonvulsivantes. El fenobarbital no llega a la LM y la fenitoína se concentra en la LM, pero no existen efectos tóxicos comprobados en el niño.

Fármacos radioactivos para diagnóstico o tratamiento. Pasan a la LM y su vida media es variable. Se suspende la lactancia durante el período de vida media del fármaco, alimentando al niño con LM de su madre previamente extraída y congelada o con fórmula, manteniendo la lactancia en la madre por vaciamiento de los pechos.

Cigarrillo, alcohol y drogas de uso ilícito. Estos productos tóxicos pasan a la LM. Los niños de madres fumadoras y bebedoras presentan debilidad de succión. Las drogas causantes de adicción también la provocan en el niño. La nicotina produce disminución en la producción de leche y menor ganancia de peso. La nicotina se encuentra en concentraciones de 1,5 a 3,0 veces en la LM en comparación con los niveles plasmáticos de la madre al mismo tiempo, y la vida media es de 60 a 90 minutos. También se ha encontrado cotinina, metabolito de la nicotina en la LM de mujeres expuestas al humo de cigarrillo. No está claro si estos niveles presentan riesgo para el lactante. Se ha atribuido cierta asociación con mayor cantidad de enfermedades respiratorias altas como la otitis media aguda a los hijos de madres fumadoras, pero claramente existen otras variables que favorecen las infecciones. En todo caso la incidencia de infecciones respiratorias en los lactantes es mayor si la madre fuma y recibe fórmula a que si fuma y da pecho. Por lo tanto, no se recomienda suspender la lactancia en la madre que fuma. Se sugiere aprovechar el período de lactancia para motivar a abandonar el hábito, pero se sabe que hay madres que no son capaces de hacerlo. En caso de fumar, se recomienda hacerlo justo después de mamar y al aire libre, dado que la eliminación de la nicotina será casi completa antes de la próxima mamada.

Anticonceptivos hormonales. Inhiben la lactancia según su contenido de estrógenos.

Galactogogos. Es conocido el uso de carbohidratos naturales para mejorar la producción de LM. Entre ellos la mayoría son inocuos, aunque su efecto no está del todo estudiado. Hay que evitar el uso de la cerveza, aunque contenga cebada, uno de los carbohidratos reconocidos como más potentes galactogogos naturales. También se han usado inhibidores de la dopamina (aumenta la prolactina) y estimuladores de la secreción de ocitocina. Esto aunque la fisiología de la producción de LM no tiene que ver solo con el aumento de prolactina. La secreción de prolactina se inhibe si no hay un adecuado vaciamiento mamario. Por otro lado, la ocitocina tiene más relación con el reflejo eyecto lácteo que con la producción de LM. En una revisión sistemática se analizó la evidencia del tratamiento farmacológico de la deficiencia de lactancia. Cinco estudios clínicos controlados randomizados (ECR) (n = 166) de metoclopramida no encontraron efecto en la lactancia y dos ECR (n = 26) antiguos y de menor calidad metodológica encontraron efecto significativo. Un ECR (n = 51) de *syntocinon* no encontró efecto en la lactancia y dos ECR más antiguos (n = 60) de menor calidad sí encontraron efecto significativo. Tres ECR (n = 105) de domperidona encontraron efecto benéfico en la lactancia. Lo que sí ha demostrado efecto benéfico es el asesoramiento en lactancia, por eso, se recomienda que si se ofrece tratamiento farmacológico este sea bajo supervisión directa, además porque se han descrito efectos adversos neurológicos y hepáticos en las madres que los han usado. La educación sobre la lactancia materna es importante para evitar o limitar la necesidad de tratamiento farmacológico.

Vacunación contra la rubéola en la puérpera. El virus pasa a la leche, pero no se han descrito problemas en el niño. No se conocen efectos adversos con el resto de las vacunas ni inmunoglobulinas.

Implantes de silicona. Rara vez se ha encontrado paso de silicona a la LM y en niveles que no difieren significativamente con la LM sin implantes. La silicona se encuentra en otros fármacos como la Simeticona y naturalmente en la leche de vaca y fórmulas para prematuros. Existe un reporte de 11 niños con disfunción esofágica cuyas madres tenían implantes, lo cual no se ha vuelto a comunicar. No existe evidencia para contraindicar la lactancia cuando existen implantes de silicona.

CONDUCTA CLÍNICA EN LA INGESTIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA MADRE EN LACTANCIA

En la madre nodriza no se deben usar medicamentos innecesarios y es conveniente elegir los menos peligrosos, que serán aquellos no tóxicos en la infancia, los que no se distribuyen en el plasma materno, los que circulan fuertemente unidos a proteínas porque pasan poco a la leche y los que no se absorben por vía oral, que es la vía por la cual llegan al niño en la leche. No conviene suspender la lactancia natural, sin antes estudiar rápidamente el potencial daño al niño de la droga ingerida por la madre, el cual dependerá de la farmacocinética y farmacodinámica de la droga, de su absorción oral y de su posible efecto en el niño. La salud de la madre es importante para su hijo y ella debe recibir los tratamientos que necesite, eligiéndolos cuidadosamente, recomendando el esquema horario apropiado para su efectividad y adecuando las mamadas a los momentos de menor nivel plasmático esperado. Los tratamientos crónicos son más riesgosos; se evitarán o se monitorizarán cuidadosamente. La seguridad de ciertas drogas depende de la edad del lactante. Los prematuros y menores de 1 mes de edad tienen diferente capacidad para absorber y excretar las drogas que los lactantes de mayor edad.

Tabla 72-4. Lactancia y drogas

Indicación de la lactancia	Drogas
Lactancia contraindicada	Drogas anticancerosas (antimetabolitos), sustancias radioactivas e inmunosupresores (suspender lactancia temporalmente)
Continuar lactancia	
Efectos adversos, monitorizar apneas	Drogas psiquiátricas y anticonvulsivantes
Use drogas alternativas si es posible	Cloramfenicol, tetraciclinas, metronidazol y quinolonas
Monitorizar ictericia	Sulfonamidas, dapsona, sulfametoxasol trimetropin (cotrimoxazol) y sulfadoxina/pyrimethamine (fansidar)
Use droga alternativa (puede inhibir lactancia)	Estrógenos (anticonceptivos), diuréticos tiazídicos y ergometrina
Seguro en dosis habituales	**Drogas más usadas:** Analgésicos y antipiréticos: cursos cortos de paracetamol, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y dosis ocasionales de morfina y petidina Eritromicina Drogas antituberculosas y antileprosas (ver dapsona en Monitorizar ictericia) Antimaláricos (excepto mefloquina, sulfadoxine/pyretamina), antihelmínticos y antifúngicos Broncodilatadores, corticoides, antihistamínicos, antiácidos, drogas para diabetes, mayoría de antihipertensivos y digoxina Suplementos nutricionales de yodo, fierro y vitaminas

En la Tabla 72-4 se hace una reseña de algunos medicamentos usados durante la lactancia y recomendaciones. Se sugiere revisar el etiquetado de los medicamentos a prescribir, que según la nueva normativa de la FDA debiera tener la información más completa. Existen sitios en la web que ofrecen información actualizada del uso de medicamentos durante la lactancia: Lactmed (https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm) es un sitio del NIH de EE.UU. que ofrece información de estudios, efectos adversos y recomendaciones y e-Lactancia (http://www.e-lactancia.org/) es un sitio español creado por médicos pediatras asociados en una fundación de protección de la lactancia materna.

BIBLIOGRAFÍA

AAP. Committee on drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108(3):776-90.

Axelsson PB, Bjerrum F, Løkkegaard EC. Pharmaceutical treatment of lactation deficiency lacks evidence. Ugeskr Laeger 2014; 176(9A):V06130415.

Anderson PO, Valdés V. A critical review of pharmaceutical galactogogues. Breastfeed Med 2007; 2(4):229-242.

Berkowitz RT, Coustan DR, Mochizuki TK. Manual de farmacología en el embarazo. 2ª ed. Barcelona, España: Ed. Salvat SA, 1988.

Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. 6ª ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Dillon A, Wagner C, Wiest D, Newman B. Drug therapy in the nursing mother. Clin Obstet Gynecol 1997; 24(3):675-96.

Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 12ª ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

Hill LM, Kleinberg F. Effects of drugs and chemicals on the fetus and newborn (first of two parts). Mayo Clin Proc 1984; 59:707-16.

Hill LM, Kleinberg F. Effects of drug and chemicals on the fetus and newborn (second of two parts). Mayo Clin Proc 1984; 59:755-65.

Jick H, Holmes LB, Hunter JR *et al.* First trimester drug use and congenital disorders. JAMA 1981; 246:343-46.

Lattimore K *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor (SSII) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn. A meta-analysis. J Perinatol 2005; 25:595-604.

Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet 1997; 33(5):328-43.

Marx CM. Effect of maternal drugs on the fetus. En: Cloherty JP, Sterk AR. Manual of neonatal care. Boston: Little, Brown & Co 1985; 521-53.

Medicamentos y lactancia. Boletín Terapéutico Andaluz nº 19, 2001. (www.easp.es/cadime)

Nörby U, Forsberg L, Wide K *et al.* Neonatal Morbidity After Maternal Use of Antidepressant Drugs During Pregnancy. Pediatrics 2016; 138(5):e20160181.

Pérez-Sánchez A. Obstetricia. 4ª ed. Santiago, Chile: Mediterráneo, 2011.

Peterson RG, Bowes WA. Drugs, toxins and environmental agents in breast milk. En: Neville MC, Neifert MR. Lactation. New York: Plenum Press, 1983; 367-403.

Reese R. Handbook of antibiotics. 3ª ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2000.

Vorherr H. Human lactation and breast feeding. En: Larson BL. Lactation. New York, London: Academic Press Inc, 1978; 237-246.

Wang J, Johnson T, Sahin L *et al.* Evaluation of the Safety of Drugs and Biological Products Used During Lactation: Workshop Summary. Clinical pharmacology & therapeutics 2017; 101(6):736-44.

WHO. Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs, 2003.

WHO model list of essential drugs, 2017.

Yaffe SJ. A Clinical look at the problem of drugs in pregnancy and their effect on the fetus. Can Med 1975; 112:728-33.

EFECTOS PERINATALES DEL HIJO DE MADRE ADICTA: PESQUISA Y MANEJO

73

I. D'Apremont O.

La sociedad actual ha aceptado progresivamente el consumo social de alcohol, tabaco y marihuana, especialmente en los segmentos más jóvenes y es por ello que el uso y abuso es una situación de relativa frecuencia. Existen varios reportes en la región de un estimativo de consumo durante el embarazo que sugieren una incidencia del 10%. El efecto de este fenómeno en el recién nacido (RN) sigue siendo desconocido, dado que existen variables confundentes relacionadas con el tipo de consumo, la etapa de desarrollo fetal de la exposición y el modelo familiar en el que se desarrollará ese RN.

La motivación del consumo, se encuentra en el deseo intrínseco de transformar las realidades, la motivación podría explicarse en la sensación de carencia de sentido de la propia existencia y en un tipo de respuesta a través de la búsqueda de experiencias plenas, para encontrar un sentido de vida. Otro planteamiento es que dado un trastorno, a veces genético, de la apetencia al bienestar corporal y psíquico, la experiencia propia no es vivida con agrado. Esta apetencia desmedida, de experiencias anímico-corporales, hace que se recurra a facilitadores artificiales de felicidad.

El cerebro, con sus cerca de diez mil millones de neuronas, funciona con al menos 50 sistemas de neurotransmisores, que pueden diferenciarse en 5 clases: sistemas activantes (dopamina-noradrenalina-serotonina), sistemas intermediarios, sistemas relacionados con la memoria (acetilcolina), sistemas depresores (GABA) y sistemas endorfínicos (opioides). Así, en el cerebro existen receptores que son utilizados por sus propios psicofármacos endógenos, producidos en forma armónica. Al ingerir drogas, los receptores responden activamente, lo que explica la violenta modificación que sufre el cerebro. Este nuevo estado enfrenta un desequilibrio de neurotransmisores y potencialmente establece un nuevo patrón de conducción y comportamiento en el individuo.

Poco se conoce sobre como la exposición prenatal o perinatal a los distintos compuestos que poseen las drogas legales o las ilícitas podrían afectar la programación celular de los fetos y de los recién nacidos. La inferencia actual es de modelos animales con resultados alarmantes.

CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS Y DEFINICIONES

Lícitas: tabaco, alcohol, benzodiazepinas, café.

Ilícitas: marihuana, cocaína, pasta base y sus derivados, éxtasis, heroína, etc.

Uso: consumo esporádico de alcohol y drogas sin efectos adversos.

Abuso: consumo variable con reacciones adversas.

Dependencia psicológica: necesidad subjetiva de la sustancia.

Dependencia física: la reducción o suspensión brusca de la sustancia produce síndrome de abstinencia.

Adicción: la adicción es un fenómeno exclusivamente humano. Se trata de un amplio término que abarca los dominios de los afectos, el aprendizaje, el comportamiento y la propia psicología. La adicción se refiere a una búsqueda compulsiva de la droga y su efecto, o los tipos de comportamiento que acercan a las sensaciones que produce el consumo de drogas, sin poder controlar este comportamiento.

Se debe distinguir tolerancia y síndrome de abstinencia; la tolerancia es una progresiva necesidad de dosis mayores de droga para lograr los mismos efectos; el síndrome de abstinencia es una constelación de signos fisiológicos y además síntomas subjetivos, que ocurren después de la cesación de la droga. Sus manifestaciones son propias del individuo.

Perfil psicosocial de la adicción. El uso y abuso de drogas es un fenómeno transversal, que cruza sexo, edad y clases sociales. Este fenómeno puede afectar a un número creciente de jóvenes que se embarazan.

Factores de riesgo. Para el consumo de drogas lícitas e ilícitas se describen factores individuales y sociales. Entre los factores de riesgo individual, se encuentran las características

de personalidad (baja tolerancia a la frustración, impulsividad, timidez, inseguridad), coexistencia de crisis personales, el menor desarrollo de habilidades sociales e interpersonales y la dificultad para resistir las presiones del grupo de amigos.

Los factores de riesgo familiar, social y comunitario, son favorecidos por situaciones de desintegración familiar, por características del modelaje de padres, compañeros y amigos, lo que se suma a la disponibilidad de acceso a la droga, leyes existentes y precio que regulan tanto el expendio, tráfico y consumo de alcohol, tabaco y drogas.

Prevalencia en Chile del consumo de drogas. En el 2014 se publicó el XI Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, cuyos principales resultados se obtienen de una muestra de 20.113 personas entre 12 y 65 años, reflejando un inquietante aumento del consumo de drogas ilícitas en la población adolescente, en los jóvenes y en individuos vulnerables socialmente, sin distinción de género. El consumo de tabaco ha disminuido en los últimos 20 años a cifras actuales de 22,7%, sin embargo, el consumo de alcohol alcanza un incremento de 48,9%, además, cerca de la mitad de la población que lo consume declara consumo riesgoso.

Existe un aumento significativo de la prevalencia de consumo de marihuana (11,3%) y de cocaína (1,4%), y una situación estable del consumo de pasta base (0,9%) (Figura 73-1).

Figura 73-1. Décimo primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile 2013, www.senda.gob.cl

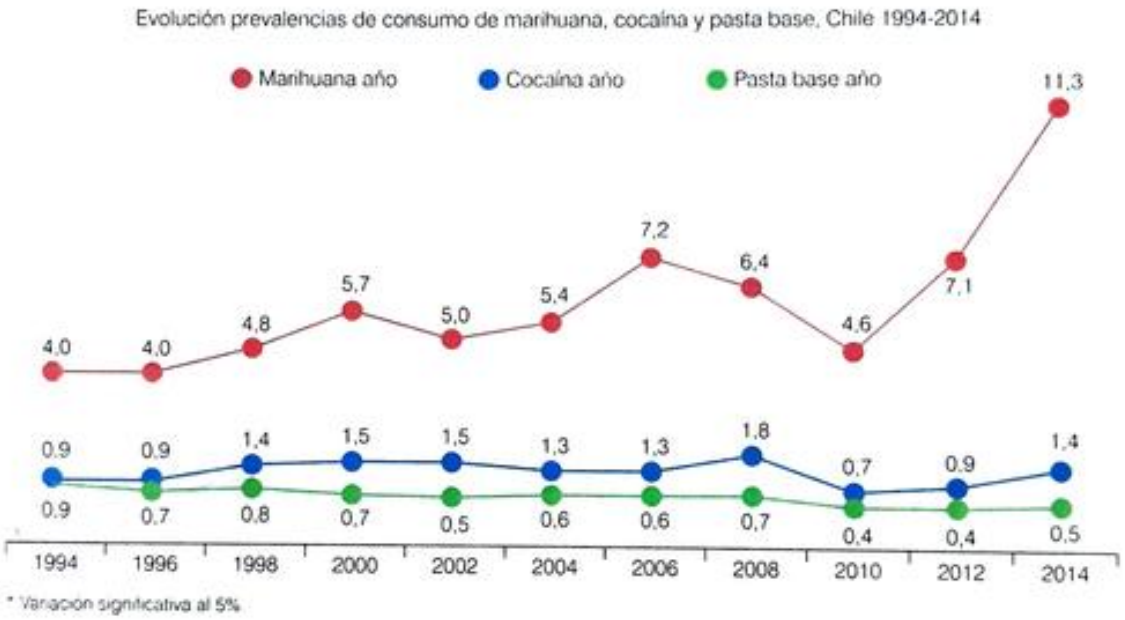
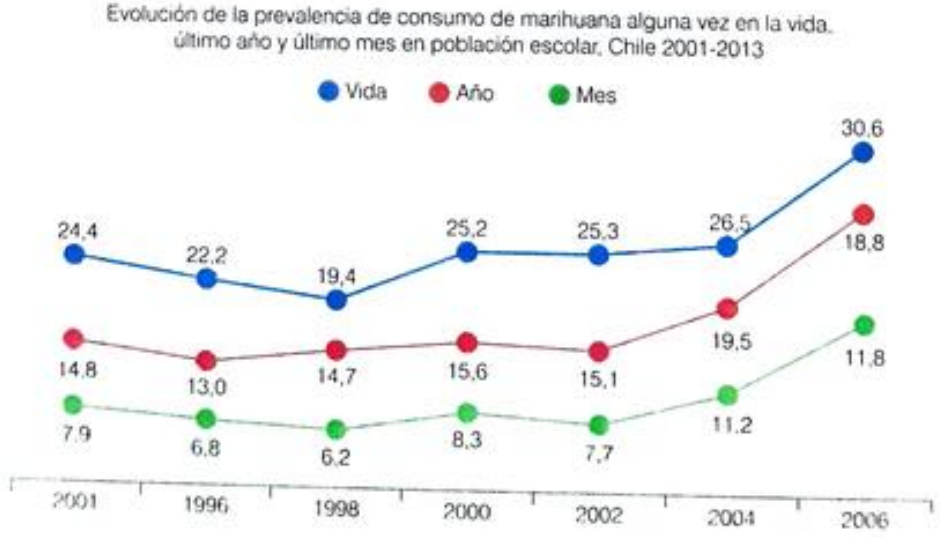


Figura 73-2. Décimo Estudio Nacional de Drogas en Población Escolar de Chile 2013, www.senda.gob.cl



En el 2013, el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), realizó el "X Estudio Nacional de Drogas en Población Escolar de Chile" tras un levantamiento en terreno a 121 comunas a lo largo de las 15 regiones del país, asegurando la representatividad nacional y regional. La muestra incluyo a 58.148 escolares entre 8vo básico y 4to medio. Los principales resultados reflejan una disminución del uso diario de tabaco, de 42% a 26,7%, y una estabilización del consumo de alcohol con cifras de 35,6%, sin diferencias de género.

El consumo de marihuana asciende de manera importante, llegando a cifras de 30,6% y con predominio del sexo masculino (Figura 73-2).

La prevalencia del consumo de cocaína es estable, de 3,6%, especialmente en los cuartos medios y en varones. Al igual que en la población general, el consumo de pasta base se mantiene estable, alcanzando en la población escolar el 2,3%.

Por desgracia, los informes de ambos estudios ("Drogas en Población General de Chile" como en "Población Escolar de Chile") no contemplaron la incidencia y realidad en embarazadas ni RN expuestos al consumo de droga materno.

¿CÓMO AFECTA LA EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A DROGAS?

Virtualmente todas las drogas ilícitas ingeridas por la mujer embarazada pasan fácilmente a la circulación fetal, a través de la placenta. Los efectos sobre el feto dependerán del agente específico, la frecuencia y la cantidad de su uso; además influirá el momento de la gestación y el uso esporádico o regular de la droga, así como la combinación con alcohol y tabaco.

La sospecha de que tanto las drogas lícitas (alcohol y tabaco) como las ilícitas (heroína, marihuana, cocaína y pasta base) tenían un efecto potencialmente teratógeno comenzó alrededor de los años sesenta. Hacia 1970 ya se describían efectos neonatales asociados a madres adictas a opio y los síntomas de abstinencia observados en RN de madres adictas a la heroína y metadona. A partir de los ochenta la atención se enfocó en los efectos de la cocaína sobre el feto y el RN.

El efecto de las drogas en el feto es ampliamente reconocido: durante el período de embriogénesis, en la 1ra a 4ta semanas de gestación, el efecto se manifiesta como aborto. Desde la 4ta a 9na semanas el embarazo se encuentra en un período crítico, considerando que durante este período ocurre la organogénesis. En este período se determinan las malformaciones.

Múltiples estudios muestran los resultados en el feto expuesto a drogas, que se resumen en riesgo de aborto, retardo de crecimiento intrauterino, síntomas de parto prematuro, Apgar bajo y manifestaciones variables de compromiso neurológico, caracterizado por microcefalia, temblores, irritabilidad, difícil consuelo y convulsiones. Además, se describen síntomas de privación a la droga consumida, similares a los descritos para madres adictas a narcóticos, esto se refleja en el RN como llanto agudo, irritabilidad, vómitos, diarrea, y hasta síndrome de dificultad respiratoria.

En la madre, el consumo de drogas puede sospecharse frente a una historia de: inadecuado control prenatal, historia de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), e historia de abortos a repetición (tanto espontáneos como provocados).

EFECTOS ESPECÍFICOS DE CADA DROGA

Se describen efectos específicos, pero se debe recordar que, independientemente del sitio inicial de unión de la droga en el cerebro, la vía neuronal final es común y su efecto se ejerce a través de los neurotransmisores dopaminérgicos.

Alcohol

Es la droga legal más frecuentemente consumida en el mundo occidental, destacando el aumento de su ingestión en las mujeres. Hay dos formas de presentación del efecto del alcohol sobre el feto, una relacionada con la ingesta de alcohol, que puede ser variable, y la otra con el alcoholismo manifiesto de la madre, que es reconocido como el síndrome alcohólico fetal.

Con claro efecto teratógeno, los niveles plasmáticos de alcohol en el feto son muy similares a los de la madre. No se han establecido niveles seguros de ingesta de alcohol para evitar el potencial daño fetal. Existen varias teorías sobre la acción teratógena del alcohol y su metabolito, el acetaldehído. La principal postula que actúa directamente sobre células alterando su proliferación y la migración. Así altera la función placentaria y disminuye el flujo nutricional, lo que agrava el déficit nutricional que frecuentemente se observa en la embarazada. En el cerebro, este fenómeno explica la microcefalia, agenesia del cuerpo calloso, polimicrogiria, porencefalia y las dismorfias faciales, además de asociarse a otras malformaciones como las cardíacas, renales, oculares y óseas.

Asociaciones frecuentes al consumo de alcohol. Historia de abortos espontáneos y mortinatos, retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), sufrimiento fetal agudo, líquido amniótico con meconio, mayor incidencia de malformaciones congénitas, síndrome de abstinencia neonatal, secuelas en el SNC con déficit atencional y retardo mental.

Síndrome alcohólico fetal. La triada de retardo del crecimiento intrauterino, retardo mental y dismorfias constituye el denominado síndrome alcohólico fetal, que afecta a 1:600 RNV y está considerado entre las tres principales causas de retardo mental y la única prevenible. Las dismorfias encontradas en este síndrome son: microcefalia, ptosis palpebral, marcado edema periorbital, puente nasal bajo, hipoplasia maxilar, surco medial del labio superior alargado, labio superior delgado, paladar fisurado, hidronefrosis y alteraciones de la conducta. En Chile, las consecuencias fetales del consumo de alcohol se describen desde 1978 en varias publicaciones cuidadosamente señaladas por Mena (1995) y del consumo de pasta base de cocaína por la misma autora en el 2000.

Tabaco

Se considera conducta fumadora al consumo mayor a 5 cigarrillos al día.

El tabaquismo en la mujer embarazada es la principal causa de RCIU, esto es, los niveles de nicotina maternos están asociados al peso del RN. La exposición pasiva del padre y la madre también reducen el peso al nacer.

La causa se debe al aumento de la resistencia vascular placentaria, efecto de la nicotina, que lleva a una isquemia crónica e hipoxemia, lo que explica los resultados en términos de peso y otras alteraciones neurológicas.

Asociaciones frecuentes al consumo de tabaco. Mayor tasa de abortos espontáneos, prematuridad y mortalidad perinatal, sufrimiento intrauterino, menor peso (150 g a 250 g, menor que el de los RN hijos de madres no fumadoras). El mayor efecto se observa después del segundo trimestre, en que el feto también cae en riesgo al ser expuesto pasivamente al tabaco. Se observan, además, alteraciones neurológicas neonatales como temblores, aumento del tono y pobre respuesta auditiva. Efectos a más largo plazo incluyen retrasos en el área cognitiva, del lenguaje y aumento de la incidencia de muerte súbita. El cigarrillo es una de las principales causas evitables de bajo peso de nacimiento (PN) y de cuadros respiratorios agudos, además de síndrome bronquial obstructivo a repetición.

Marihuana

En los últimos 40 años el uso recreacional de la *cannabis* sativa se ha popularizado, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El fenómeno afecta a los países desarrollados y más recientemente a los países de medianos y bajos ingresos.

El delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) es el alcaloide farmacológicamente activo extraído de hojas y flores de la variedad femenina de la planta de marihuana. El THC sería el responsable de la euforia y aumento de la sociabilidad

Cuando se fuma marihuana se incorporan al organismo otras sustancias tóxicas junto con el THC. Este ingrediente psicoactivo es capaz de atravesar la placenta y aumentar los niveles de carboxihemoglobina 5 veces más que el tabaco; esto conduce a hipoxia fetal, aumentando los niveles de CO_2 y reduciendo el flujo de sangre uterino. Su efecto aún es detectable dos meses después de ser consumida.

Un metaanálisis de estudios entre 1980 y 1990 sugirió que el uso regular de la *cannabis* durante el embarazo reducía el peso de nacimiento aunque en menor proporción que el uso del tabaco. Sin embargo, estos estudios estaban basados en el método de autorreporte. Estudios posteriores realizados con base en el análisis de orina de los pacientes sugiere un considerable subregistro del uso de marihuana, lo que atenúa las asociaciones con pobres resultados al nacer. Por otro lado, tampoco es fácil limpiar adecuadamente las variables confundentes dado que las gestantes tienen mayor probabilidad de consumir alcohol, tabaco y otras drogas ilícitas concomitantemente al uso de la marihuana.

Hasta ahora, no ha sido posible demostrar efectos posnatales a corto o largo plazo del uso regular de *cannabis*, si bien se ha descrito menor organización en las percepciones y peor resultado en el desempeño académico de los niños expuestos, tampoco se ha podido descartar como resultado de una pobre parentalidad. Aun así debe evitarse el uso breve o prolongado de la cannabis mientras se está embarazada o se intenta quedar embarazada.

Cocaína

Este alcaloide ejerce su efecto farmacológico bloqueando la recaptura presináptica de catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina) produciendo un exceso de agentes neurotransmisores en la membrana postsináptica. La dopamina es el neurotransmisor principal que media los procesos nerviosos relacionados con las emociones, el ánimo y las motivaciones del ser humano (sistema límbico). El sistema límbico, además, está conectado con la corteza prefrontal, que también tiene receptores de dopamina; así se explica el estado de euforia atribuido al consumo de cocaína.

Al ser consumida durante el embarazo, la cocaína es rápidamente transportada a través de la placenta por difusión simple, sin transformación metabólica, atribuible a su alta solubilidad lipídica. Los elevados niveles circulantes de catecolaminas producen vasoconstricción y aumento de la contractibilidad uterina. La madre embarazada cursa con hipertensión arterial y disminución del flujo uteroplacentario; estos fenómenos se traducen en hipoxemia fetal secundaria a vasoconstricción de los vasos umbilicales y fetales, hipertensión y taquicardia fetal. Al llegar al feto, la cocaína alcanza la barrera hematoencefálica e ingresa al sistema nervioso central, ejerciendo efectos tóxicos en el cerebro fetal, por el mismo fenómeno de vasocontricción en un terreno de alta vulnerabilidad.

Asociaciones frecuentes al consumo de cocaína. Mayor tasa de abortos espontáneos, desprendimiento placentario, efecto teratogénico fetal/neonatal, que dependerá del momento de la gestación en que se consumió la droga, la frecuencia y la cantidad. Además, el efecto dependerá de la asociación con el uso de otras drogas.

En el período neonatal inmediato se ha comunicado mayor asociación con hipertensión pulmonar persistente, arritmias, gastrosquisis, enterocolitis necrotizante e infección urinaria. Los efectos sobre el desarrollo del sistema nervioso central son objeto de la mayor preocupación e investigación, en especial, los efectos a largo plazo en cuanto a alteraciones cognitivas, del comportamiento, aprendizaje y estabilidad emocional.

Los tipos de anormalidades neonatales reportadas para consumo de cocaína son:

- **Alteraciones del crecimiento fetal:** RCIU con microcefalia, en algunos casos la circunferencia craneana puede

mantenerse significativamente más pequeña hasta por 36 meses. El crecimiento de la cabeza durante el período posnatal puede servir como marcador en el pronóstico a largo plazo.

- **Alteraciones del comportamiento neurológico:** patrón de sueño alterado, temblor, hipertonía, hipotonía, irritabilidad, llanto agudo y convulsiones neonatales.
- **El EEG puede estar alterado.** En estudio con neuroimágenes puede observarse evidencias de infartos cerebrales y quistes por microinfartos.
- En relación con el **síndrome de muerte súbita**, la incidencia está aumentada en este grupo, en 3 a 7 veces en comparación con los niños no expuestos.
- Disfunciones auditivas y visuales, con alteración en los potenciales evocados y coloboma.
- **Anomalías congénitas:** alteraciones cardíacas e infartos. Anormalidades genitourinarias (hidronefrosis e hipospadia). Atresias intestinales, mayor riesgo de enterocolitis, defecto de la pared abdominal (Prune-Belly) y defectos de extremidades.
- También se ha descrito un **tipo de dismorfia facial**, caracterizado por fontanela amplia, edema periorbital y glabelar, puente nasal bajo, nariz corta, labio superior delgado y *filtrum* amplio, fisura palatina, uñas de ortejos hipoplásicos.

DROGAS Y LACTANCIA (VER TAMBIÉN CAPÍTULO 72: FÁRMACOS EN EMBARAZO Y LACTANCIA)

Alcohol. Las concentraciones plasmáticas altas de alcohol reducen notoriamente la producción de leche. El alcohol pasa libremente a la leche materna, sin embargo el acetaldehído, metabolito tóxico del alcohol, no se encuentra en la leche materna. En el RN puede observarse debilidad de succión. El consumo de alcohol no contraindica la lactancia.

Tabaco. La nicotina puede pasar a la leche materna en concentraciones relativamente bajas y no es bien absorbida en el tracto intestinal del lactante. A la madre se le recomienda dejar el cigarrillo o al menos hacer todo lo posible por espaciar su inhalación a dos y media horas antes del pecho.

Esto no niega los riesgos de exposición pasiva al humo de cigarrillo. Múltiples artículos señalan la mayor incidencia de cuadros bronquiales obstructivo a repetición, asma, neumonías, otitis aguda y muerte súbita en los hijos de padres fumadores.

Marihuana. A pesar de que la droga permanece en la leche por días luego de la exposición, puede concentrarse con el uso prolongado y puede cambiar el sabor de la leche materna, no se han reportado efectos adversos.

Cocaína. Pasa a la leche materna. Su consumo mantenido es contraindicación absoluta de la lactancia. Produce irritabilidad y eventualmente diarrea y está claramente relacionado con un síndrome de abstinencia.

DIAGNÓSTICO DE CONSUMO DE DROGAS ILÍCITAS

La información real del consumo de drogas es difícil de obtener en general y en especial durante el embarazo, fundamentalmente por razones de pudor social. De hecho los profesionales encargados del control de embarazo no preguntan dirigidamente sobre este tema, y no siempre se tiene claro qué hacer luego con estos antecedentes. Es el remordimiento de la futura madre la primera ventana de acceso a esta información. Este es un particular momento para realizar intervenciones, rescatar información y derivar a los padres y futuro niño a los centros de ayuda.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Encuesta. Si bien representa una importante aproximación semiológica, adolece de imprecisión, porque se acompaña de culpa, vergüenza y temor a las repercusiones legales. Por esto la encuesta aunque esté bien diseñada no logra identificar a la población de riesgo y puede alcanzar hasta el 55% de falsos negativos, por lo tanto, su sensibilidad es baja.

Análisis toxicológico. El pelo y las uñas del RN son de gran rendimiento, pero de mayor costo. Tiene el 100% de sensibilidad para la cocaína y el 80% para opiáceos.

La sensibilidad para la marihuana es baja (23%). Aun así se puede observar el 13% de falsos positivos, probablemente como resultado de exposición pasiva.

En orina, la determinación debe ser efectuada en un plazo acordado; después de este período los resultados son variables (cocaína < de 4 días y marihuana 2 a 5 días).

Análisis de meconio del recién nacido. El meconio es un excelente reservorio de información y memoria de la ingesta de drogas. Los metabolitos llegan al meconio a través de la bilis y también mediante la deglución de líquido amniótico, que recibe orina fetal. El meconio acumula información desde las 12 semanas de gestación en adelante.

La sensibilidad para la cocaína es del 87%, del 70% al 80% para opiáceos y solo del 20% para marihuana. Los falsos positivos son 0%.

Hace varios años, Ostrea publicó un estudio comparativo de las técnicas de encuesta, análisis de cabello y de meconio, que revisa la sensibilidad, especificidad y limitaciones. El estudio concluye que los análisis de cabello y meconio son los métodos más sensibles para la detección del consumo de cocaína y opiáceos durante el embarazo. Considera, además, que en el método del cabello presenta falsos positivos, en contraste con el meconio que, además de ser menos invasivo y fácil de obtener, es más barato.

La muestra de meconio se obtiene de las emisiones dentro de las primeras 48 horas de vida. El protocolo recomienda una muestra cada 12 horas, hasta llenar 2 tubos para cada niño y etiquetados. Esta muestra puede ser enviada al laboratorio elegido para este propósito. La muestra puede ser congelada.

lo que permite mantener su estabilidad hasta por 9 meses. El método aplicado es RIE, que puede ser complementado con cromatografía de gases.

La cantidad encontrada en meconio no se correlaciona con la cantidad de droga consumida por la madre.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE PRIVACIÓN DE DROGAS NEONATAL EN ADICCIONES ESPECÍFICAS

En general, para poder determinar qué niño requiere tratamiento, puede usarse como guía la Tabla de Lipitz y cols., siendo necesario tratar a aquellos neonatos con un puntaje mayor a 4 (Tabla 73-1).

El tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal debe ser individualizado, basado en la severidad del cuadro, droga utilizada por la madre. Además, se debe vigilar, evaluando los riesgos y beneficios de la terapia (Tabla 73-2). Hay que considerar que los cuadros de privación son autolimitados, por lo que se debe cuidar la transición de feto a neonato, pudiendo usarse algunos fármacos que calman los síntomas. El beneficio de la terapia farmacológica en el síndrome de privación es la mejoría a corto plazo de los signos clínicos. No se ha demostrado una disminución de la mortalidad con el tratamiento farmacológico. Los RN que no presentan signos de privación no deberían ser tratados. El momento de aparición del cuadro puede diferir de un paciente a otro.

EXPERIENCIA NACIONAL

Las primeras publicaciones sobre los hijos de madres consumidoras de drogas se refieren a una casuística recolectada en Valdivia (Chile), en 1978, a través de las observaciones de desnutridos secundarios y sus hermanos, quienes tenían como antecedentes ser hijos de madres alcohólicas. En las siguientes décadas Mena y cols., han publicado varias series de clínicas con las características de los hijos de madres alcohólicas, el síndrome alcohólico fetal. Más recientemente la misma autora publicó 100 casos de hijos de consumidoras de pasta base, provenientes del Área Metropolitana Sur Oriente. Esta serie destaca por una irregular adhesión al seguimiento a pesar de la alta prevalencia de alteraciones neurológicas detectadas en el 93% de los niños, entre las que destaca el síndrome hiperactivo, el retraso del desarrollo psicomotor y la agresividad, además de síndrome piramidal, síndrome hipotónico y daño neurológico severo.

En esta cohorte la situación social era muy preocupante, ya que el 30% vivía con su madre no rehabilitada, 24% con abuelas, y solo el 14% con su madre rehabilitada. Del 11% se ignoraba su situación, el 3% estaba en colocación familiar y el 7% había sido adoptado.

Tabla 73-1. Sistema de puntuación de Lipitz para el síndrome de privación neonatal (> 4 puntos significativos)

Signos	0	1	2	3
Temblor	Normal	Minimamente aumentado Relacionado con hambre	Moderado o marcado incremento en reposo, se alivia al ser alimentado o sujeto	Aumento marcado o continuo incluso en reposo, llegando a confundirse con convulsiones
Irritabilidad	Ninguna	Levemente aumentado	Moderado a severo cuando está molesto o hambriento	Marcado incluso cuando está molesto
Reflejos	Normales	Aumentados	Aumentado marcadamente	(-)
Deposiciones	Normales	Frecuencia aumentada	Explosivo, más que 8 días	(-)
Tono muscular	Normales	Aumentados	Rigidez	(-)
Abrasiones cutáneas	No	Enrojecimiento de rodillas y codos	Heridas fáciles	(-)
Frecuencia respiratoria/ minuto	< 55	55 a 57	76 a 95	(-)
Estornudos repetidos	No	Sí	(-)	(-)
Bostezos repetidos	No	Sí	(-)	(-)
Vómitos	No	Sí	(-)	(-)
Fiebre	No	Sí	(-)	(-)

Fuente: Lipitz PJ, Clin Pediatr 1975; 14(6):592-94.

Tabla 73-2. Cuadro de privación de drogas específicas en el período neonatal y su tratamiento

Droga y pesquisa	Características del síndrome de abstinencia	Síntomas	Tratamiento
Opioides (heroína, morfina y metadona) Pesquisa: Entrevista a madre, análisis de meconio, análisis de orina	Comienza usualmente entre 48 a 72 h posparto No hay correlación entre las dosis ingeridas por la madre y la sintomatología Ocurre en el 60% al 80% de los neonatos expuestos. Es mayor en el caso de la metadona que heroína Más frecuente en niños de término que en pretérminos Los síntomas son inespecíficos Considerar diagnóstico diferencial (sepsis, alteraciones hidroelectrolíticas, hipoglicemia, hemorragia o isquemia del SNC)	**SNC** Irritabilidad Temblores Hipertonía Llanto excesivo Convulsiones (raro) **Gastrointestinales** Vómitos Diarrea Respiratorios Taquipnea Hiperpnea Alcalosis respiratoria Cianosis Apnea Estornudos Bostezos Lagrimeo Hiperpirexia	No discontinuar lactancia Depresores del SNC Fenobarbital Dosis de carga: im o iv 5 mg/kg/día Dosis de mantención: 1 mg/kg/día, c/8 h hasta disminución de los síntomas (máximo 10 mg/kg/día) Suspensión: mantener dosis por 5 días y luego disminuir 1 mg/kg/día cada 2 días hasta suspender **Convulsiones por abstinencia** Carga: 10 mg/kg. Repetir a los 10' si persiste convulsión Niveles plasmáticos a las 24 h Mantención: 3 a 5 mg/kg/día cada 12 h NO USAR diazepam ni clorpromazina
Benzodiazepinas	*Floppy baby syndrome*, inicio tardío de la sintomatología (ejemplo: diazepam hasta día 12 de vida y clordiazepóxido hasta 21 días)	**SNC** Hipotonía Succión pobre Sedación Alteración de la termorregulación Respiratorios Depresión respiratoria	Discontinuar lactancia si la madre sigue siendo usuaria (drogas altamente liposolubles) Si la madre ya no consume BZD considerar la vida media del fármaco El tratamiento farmacológico es fenobarbital en las dosis antes descritas
Cocaína y anfetaminas	No presentan realmente un síndrome de privación sino síntomas de irritación neurológica secundarios a toxicidad La cocaína también pasa a través de leche materna y puede causar neurotoxicidad (hipertonía, temblores, apneas y convulsiones), excesivo dormir, disminución de interacción con el medio y dificultad para alimentarse	**SNC** Hipoactivos Moro exaltado Reflejo de succión exacerbado en 1er y 2do día de vida Llanto disminuido en frecuencia e intensidad **Menos frecuentes** Convulsiones ECN Perfor. intestinal Trombosis arterial HTA Hipodébito cardíaco Isquemia miocárdica	Descontinuar lactancia si madre sigue siendo usuaria de cocaína Examen neurológico con puntuación para determinar evolución (ver **Tabla 73-1**). En general no requieren tratamiento farmacológico En RN irritables o con convulsiones tratar con fenobarbital, en las mismas dosis utilizadas en síndrome de privación de opioides Ambiente y cuidados de enfermería son fundamentales: contacto físico suave, voz susurrada y sin sobreestimulación visual
Éxtasis	Poca información, muy parecidos a las anfetaminas		
Alcohol	Inicio de los síntomas en forma temprana 3 a 12 h	**SNC** Convulsiones Temblor	Benzodiacepinas

SEGUIMIENTO Y PREVENCIÓN

Los efectos de la exposición perinatal y durante la lactancia, se producen a través de la desprogramación celular, que potencialmente conduce a cambios neuroconductuales que, a su vez, predispone a desarrollar adicciones a las mismas drogas a las que fueron expuestos cuando fetos, perpetuando este problema en la sociedad.

La evidencia del uso de drogas ilícitas por la madre embarazada representa una llamada de alerta al equipo de salud sobre sus potenciales problemas médicos y psicosociales, los que en un plazo variable pueden conducir a abuso y maltrato del lactante. La madre y su RN deben ser conducidos al apoyo de un grupo multidisciplinario de profesionales que acojan, eduquen y mantengan en un ambiente de mutua confianza la responsabilidad de esta nueva familia.

En la actualidad La Guía Perinatal del Ministerio de Salud (MINSAL) considera un capítulo para esta situación y distintos equipos de salud han elaborado sus propias recomendaciones.

Evitar llegar a las series descritas, demanda un esfuerzo en diferentes niveles de acción:

- Prevención en los jóvenes, entregando una real y completa información de los riesgos personales y de su descendencia derivados del consumo de drogas.
- En los controles del embarazo, educar, rescatar a las consumidoras a iniciar la rehabilitación. Este es el momento más particular para realizar intervenciones.
- Derivar a los RN de madres adictas a centros especializados, que al concentrar a esta población permite describir y corregir mejor el ambiente psicosocial y parental que rodea a estos niños. Este es el momento de rescate de riesgos mayores asociados a violencia intrafamiliar y delincuencia.
- Es probable que los niños que se desarrollen en hogares alejados del consumo de drogas, y la disfunción intrafamiliar concomitante, puedan desarrollarse muy cercanos a la normalidad, compensando progresivamente a través de la niñez el daño recibido durante la gestación.

BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Neonatal Drug Withdrawal. Pediatrics 1998; 101(6):1079-88.

Florenzano R. Consumo de Drogas Curso Salud y Desarrollo del Adolescente Diplomado PUC 2014.

Bloch E. Effects of marijuana and cannabinoids on reproduction, endocrine unction, development, and chromosomes. En: Fehr K, Kalant H. Cannabis and Health Hazards. Toronto: Addiction Research Foundation; 1983; 355-432.

Fries MH *et al.* Facial features of infants exposed prenatally to cocaine. Teratology 1993; 48:413-20.

Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? Addiction 2015; 110: 19–35.

Howard Cr. Lawrence RA. Drug and breastfeeding. Clin Perinatol 1999; 26(2):447-77.

Kandall SR. Treatment strategies for drug exposed neonates. Clin Perinatol 1999; 26(1):231-41.

Lipitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. Clin Pediatr 1975; 14(6):592-94.

Mena M. Alcoholismo fetal. Rev Chil Obstet Ginecol 1995; 60(6):464-68.

Mena M. Drogadicción embriofetal por abuso de pasta base de cocaína durante el embarazo. Rev Med Chile 2000;128:1093-1100.

Millard DD. Toxicology testing in neonates. Clin Perinatol 1996; 23:491-507.

Ostrea EM *et al.* Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis. J Pediatr 2001; 138(3):344-48.

Ostrea EM. Drug screening of meconium in infants of drug dependent mother: an alternative to urine testing. J Pediatr 1989; 115:474-77.

Décimo primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile 2013 www.senda.gob.cl

Tchernitchin A. Bustamante R. Gaete González L. Exposición Prenatal a Drogas de Abuso. Efectos Diferidos e Imprinting (Desprogramación Celular) Cuad Méd Soc (Chile) 2009; 49:254-65

Gouin K. Murphy K. Sha PS. knowledge synthesis group on determinants of low birth weight and preterm births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and meta analyses. AJOG 2011;204:340e.

PROBLEMAS ÉTICOS EN NEONATOLOGÍA

74

P. Ventura-Junca del T.

El advenimiento del cuidado intensivo neonatal ha derivado en una conducta altamente intervencionista, con nuevos y complejos medios terapéuticos. Este progreso se tradujo en una drástica mejoría de la sobrevida en el período neonatal. Este indiscutible avance en el cuidado del recién nacido (RN) ha derivado en nuevas interrogantes clínicas como: ¿hasta qué rango de bajo peso es justificable, en un determinado servicio, el uso de medios terapéuticos de alta complejidad como la ventilación mecánica y la alimentación parenteral total?, ¿o es de regla usarlos en niños con secuelas graves?; y preguntas como: ¿hasta dónde llega el derecho de los padres a oponerse a un tratamiento o a exigir una determinada conducta terapéutica que les parece muy compleja?, ¿cuál es el límite de viabilidad para un niño de bajo peso?, ¿500 g?, ¿23, 24 o 25 semanas?

La complejidad de los problemas requiere una breve introducción a la ética. En las últimas décadas se ha denominado bioética a la ética que se aboca a los problemas relacionados con la vida, que se presentan en la biología y la Medicina.

¿QUÉ ES LA ÉTICA?

La ética es la disciplina que estudia las acciones humanas voluntarias desde el punto de vista de si son buenas o malas, lo que es equivalente a decir si son correctas o incorrectas, lícitas o ilícitas, justas o injustas. Hay un conocimiento ético que poseen todos los seres humanos sin necesidad de haber estudiado ética. Los seres racionales maduran hasta llegar a una edad en que son responsables de sus actos y pueden distinguir lo que es bueno y malo. Childress lo expresa diciendo: "Todas las personas que toman seriamente la moral saben que no se debe mentir, robar, romper las promesas, respetar los derechos de otros, no matar o dañar a personas inocentes y otras normas semejantes". A esto lo denomina "moral común". A nuestro juicio, esta no es nada más que otra forma de expresar la denominada moral natural que se remonta a los griegos, especialmente Aristóteles. La reciente Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos reconoce este hecho en sus primeros párrafos. La ética como ciencia trata de justificar y fundamentar los juicios morales generalmente aceptados del conocimiento moral y de entender el proceso de las acciones humanas por el cual se llega a la valoración de los actos humanos como buenos, malos o indiferentes.

LA ACCIÓN HUMANA

Para la evaluación ética de los actos humanos es necesaria una breve reflexión sobre el proceso de la acción humana.

La intención o finalidad del agente

La famosa frase de Aristóteles "Todo agente actúa por un fin", es fácil de constatar en todas las acciones humanas voluntarias. El ser racional necesariamente es movido a actuar por una determinada intención o finalidad. En el proceso de la acción se pueden dar varias finalidades. Por ejemplo, el fin que motiva la acción del médico es la salud y la vida del paciente. Este es el fin primario. Pero puede haber fines adicionales, como es el que la Medicina le permita subsistir o el tener la satisfacción de hacer un buen diagnóstico o tratamiento. Se pueden mezclar fines ajenos a los fines primarios, como serían el tener prestigio, ser famoso o hacerse rico. La intención no se conoce directamente, queda en la interioridad de la persona. Esta puede ser comunicada por quien actúa o deducida de las acciones que realiza, pero no tenemos una forma directa de constatarla. Alguien puede decir que entró a una casa ajena con la intención de conocerla y llevarse un recuerdo, sin embargo, por las acciones que realiza se puede deducir que su intención fue realmente entrar a robar. El primer aspecto que incide en la evaluación moral de la acciones es, entonces, el fin que se persigue, el que se expresa tambien como la intención, que es el acto de la voluntad que mueve a conseguirlo. Como vemos, esta es muchas veces difícil de comprobar y queda en el misterio de la conciencia de cada cual. Una forma de reconocer la intención es preguntar al agente: **¿para qué o por qué quieres hacer esto?**

El objeto de la acción o acto a realizar

Este es generalmente coherente con la intención. La intención tiende a realizarse o manifestarse en una

determinada acción, la cual puede ser visible y comprobable. Si quiero sanar a un enfermo debo hacer diferentes acciones: anamnesis, examen físico, diagnóstico y luego tratamiento. Estas acciones son visibles y de alguna manera expresan la intención inicial que impulsa a actuar. El objeto, lo que se realiza, es el aspecto más central y específico en la evaluación ética de la acción humana. Es más fácil evaluarla objetivamente. Si alguien le dispara un balazo a otra persona con la intención de matarlo, está cometiendo un asesinato, si alguien se apropia de algo ajeno, comete un robo, si un médico indica un examen innecesario por obtener lucro está cometiendo un engaño y un daño al paciente. En todos estos ejemplos constatamos que hay una necesaria intención detrás de todos estos actos. Puede ser que alguien se apropie de algo ajeno sin saber que no es suyo o que alguien le dispare a otra persona sin saber que estaba ahí. En estos casos no hay robo ni asesinato. En algunos casos puede darse una incoherencia entre la intención y el objeto. Se pueden hacer actos malos (objeto) con una buena intención: Robin Hood le robaba a los ricos para ayudar a los pobres. Si bien esto puede despertar cierta simpatía, éticamente está mal. En el caso de la eutanasia se dice que es una acción que "provoca la muerte con el objeto de aliviar un dolor insoportable". Se presenta a primera vista con una buena intención pero con una gran incoherencia. El dolor se alivia con analgésicos y no eliminando a quien sufre el dolor. En el caso de la eutanasia, en la intención de aliviar el dolor está necesariamente la intención de terminar en forma directa con la vida del paciente. Uno no puede hacer un acto cuyo resultado previsible es la muerte sin que, quien actúa, no tenga también la intención de que la persona muera. Por eso es que se puede distinguir el fin que motiva la acción, en el caso de la eutanasia aliviar el dolor es el fin intrínseco que conlleva la acción de provocar la muerte con algún método efectivo. El objeto de la acción tiene siempre un fin intrínseco: quien se apropia de algo ajeno no puede abstraerse de que está robando, de que ha querido apropiarse de algo que no es suyo, aunque su motivación para hacerlo sea ayudar a los pobres. En el análisis del objeto de la acción, es necesario diferenciar el objeto moral del acto físico. Por ejemplo, el acto físico de desconectar a un paciente de un ventilador puede tener distintas connotaciones morales, según lo que se pretende hacer: puede ser parte del *weaning* habitual, se puede hacer para aspirar al paciente, puede ser algo accidental. Pero cuando se realiza con la intención de poner fin a la vida de un paciente, equivale a un asesinato. En Medicina se dan casos difíciles y puede retirarse el ventilador porque este ya no es un tratamiento proporcionado y solo está haciendo sufrir al paciente y prolongar la agonía, esto no es eutanasia, pero la deliberación clínica y ética puede ser difícil.

Las circunstancias

Todas las acciones humanas se dan en una situación particular que tiene características únicas y se realizan de determinada manera. Estas responden a algunas preguntas como: ¿quién lo hace?, ¿dónde lo hace?, ¿cómo lo hace?, ¿cuándo lo hace? y ¿con qué medios? Tomando como ejemplo la acción médica, hay siempre un paciente determinado, con características clínicas particulares, en un lugar y tiempo determinado y hay un médico responsable en un determinado servicio que es el que va a tratar al enfermo. Esta es una experiencia familiar para cualquier clínico. Si bien existen métodos de examen físico, protocolos de diagnóstico y tratamiento que son generales, la aplicación al paciente particular se da siempre en un contexto con circunstancias específicas que son las que hacen de la Medicina y la clínica un arte. La dosis de un antibiótico es distinta según si el paciente es un RN, un niño, un adulto o si tiene insuficiencia renal. La indicación de ventilación mecánica es, en general, para la insuficiencia respiratoria, pero las circunstancias concretas pueden llevar a una decisión distinta. En una persona de 40 años, con neumonía, no habría dudas. Pero si se trata de un paciente de 80 años con un cáncer de pulmón, la indicación se hace bastante dudosa con miras al bien del paciente. Lo mismo en un RN con una trisomía 18. Las circunstancias de lugar también condicionan las acciones médicas y su dimensión ética: en un determinado centro neonatal, en una determinada región o país, con diferentes recursos humanos y materiales puede ser que se justifique ventilar solo a niños de más de 1 kg, mientras que en otro habría obligación de hacerlo. La evaluación de las circunstancias es central en la actividad clínica y es un tercer elemento en la evaluación ética de las acciones. Se requiere competencia clínica para hacer un buen diagnóstico e indicar un tratamiento, pero, al mismo tiempo, se requiere condiciones humanas para comunicar y explicárselo al paciente o a sus familiares en la mejor forma, especialmente en enfermedades graves y complejas. Todas las circunstancias mencionadas le dan una valoración adicional moral a la acción que se realiza. Por ejemplo, si al paciente se le comunica una mala noticia sin privacidad, con apuro, sin escuchar las preguntas, ni darle una explicación apropiada, se puede estar cumpliendo con el principio de decirle la verdad al paciente, lo que sería una finalidad y objeto (acto) bueno, pero por la forma poco humana de hacerlo, se está haciendo de manera éticamente incorrecta.

Las consecuencias previsibles posteriores de la acción

En muchos casos, y esto ocurre a menudo en Medicina, las acciones tienen efectos que no son previsibles. En estos casos, las consecuencias no tienen una connotación ética. El agente no las podía prever. Si alguien le da dinero a un muchacho con el objeto de que se pueda alimentar, y este lo usa para comprar cocaína, quien da el dinero no es responsable de las consecuencias posteriores al objeto de la acción (dar una limosna). Un médico que da un determinado fármaco que resulta que le produce una alergia grave a un paciente no es responsable de ella, si este efecto era desconocido para esa persona. O si le indica un somnífero y el paciente

toma más dosis de la indicada, no es algo previsible por el médico y, por lo tanto, no es responsable de ese efecto. Sí lo será, si administra por segunda vez, ya sea el antialérgico o el somnífero, pues ahora puede prever las consecuencias. Puede ocurrir que el médico no conozca las consecuencias, pero debería estar al día en conocerlas por ser parte del conocimiento que debe tener un médico competente. En estos casos, hay negligencia y responsabilidad ética. En Medicina estamos constantemente tratando de evaluar las consecuencias o los resultados de nuestras acciones. Por eso hacemos estudios clínicos controlados y randomizados para evaluar los tratamientos. Sin embargo, en situaciones particulares no siempre es posible evaluar con exactitud los resultados. Hay siempre un mayor o menor grado de incertidumbre que es propio del arte médico. La evaluación de riesgos y beneficios es una de las acciones frecuentes en clínica, especialmente en el cuidado intensivo y esta evaluación tiene una dimensión ética.

La aproximación que hemos hecho a la evaluación ética de los actos humanos corresponde a lo que se ha denominado moral natural o podríamos decir también moral realista. A nuestro juicio ella es la que mejor explica la situación real y particular en que se dan las acciones humanos y la ética. Y la forma en que espontánea e intuitivamente actúan en general las personas que han adquirido la capacidad de razonar y decidir libremente.

Hay teorías éticas que tienen otro enfoque, entre la cuales cabe mencionar el consecuencialismo y el deontologismo. La primera evalúa las acciones humanas como correctas o incorrectas exclusivamente por las consecuencias, en cuanto a que estas sean beneficiosas (placenteras) para un mayor número de personas. Absolutiza como único principio moral uno de los elementos que vimos anteriormente: las consecuencias de las acciones. Esta teoría está muy enraizada en el mundo anglosajón. Un ejemplo de su aplicación y forma de razonar es el justificar la destrucción de embriones humanos para obtener células troncales porque con estas se podría en teoría llegar a beneficiar potencialmente a un gran número de personas que sufren enfermedades hasta ahora incurables. El embrión en cambio, no sufre al ser destruido y los padres si lo han donado, tampoco. Esta teoría se aproxima al aforismo de que **"el fin justifica los medios"**.

El deontologismo o ética del deber tiene su principal representante en Immanuel Kant. Es famoso su imperativo categórico como norma de la moralidad en sus dos formulaciones: "obra de manera tal que la máxima de tu voluntad pueda convertirse al mismo tiempo en principio de una legislación universal", y "obra de modo tal que te valgas de la humanidad, tanto en tu persona, como en la persona de cualquier otro, siempre al mismo tiempo como fin, y nunca meramente como medio". Esta última formulación pone al centro a la persona y su dignidad. Lo expresa en una célebre frase: "las cosas tienen precio, las 'persona dignidad'". Nos parece que se puede encontrar una cierta complementación entre Kant y la moral natural.

PRINCIPIOS DE LA BIOÉTICA

Fundamento de los principios: la dignidad del ser humano

La ética como ciencia pretende fundamentar aquello que hace que una acción sea buena o mala. La reciente Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos adoptada por la UNESCO parte reconociendo **"la capacidad excepcional que posee el ser humano para reflexionar sobre su propia existencia y su entorno, así como para percibir la injusticia, evitar el peligro, asumir responsabilidades, buscar la cooperación y dar muestras de un sentido moral que dé expresión a principios éticos"**. Esto corresponde a lo que hemos llamado conocimiento moral. En el tercer párrafo, la Declaración de la UNESCO expresa que **"los problemas éticos suscitados por los rápidos adelantos de la ciencia y de sus aplicaciones tecnológicas deben examinarse teniendo en cuenta el debido respeto por la dignidad de la persona humana, y el respeto universal y la observancia de los derechos humanos y las libertades fundamentales"**. La dignidad de los seres humanos y los derechos que de ella derivan es la piedra fundamental de la Declaración, es la base que fundamenta los principios de la bioética. Está en concordancia con lo expresado en la Declaración Universal de los Derechos Humanos en su preámbulo "el reconocimiento de la dignidad intrínseca y de los derechos iguales e inalienables de todos los miembros de la familia humana". La expresidenta del Comité Internacional de Bioética de la UNESCO lo resalta al expresar en relación con la Declaración: **"Si no tomamos en consideración la dignidad humana, ¿cuál es el sentido de hablar de principios como autonomía o consentimiento informado?"**. La dignidad es intrínseca a todo ser humano, ninguno puede ser excluido de esta condición aduciendo razones de raza, género, nivel de desarrollo o capacidad de expresar su racionalidad. De la dignidad de los seres humanos se desprenden derechos y principios que deben orientar las decisiones en bioética y por eso lo incluimos al inicio no como un principio más sino que como el fundamento de los principios.

Principios principialistas

Estos se encuentran en el famoso libro de *Childress* y *Beuchamp Principles of biomedicat Ethics* y son los principios de **beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia**. Estos cuatro principios tuvieron un éxito insospechado como ayuda para resolver los problemas éticos que presenta la biomedicina. Es más, cuando se habla de los principios de la bioética muchos piensan espontáneamente en ellos. Tratando de explicar su éxito podemos decir que son principios muy generales, fáciles de comprender y de aplicar a primera vista en la ética biomédica. No podemos pretender un análisis en profundidad de un libro tan reflexionado y que lleva ya muchas ediciones. Solo agregaremos algunas reflexiones que ayuden para comprender su gran éxito.

Hay un primer principio de las acciones humanas reconocido por Aristóteles que dice: **todo agente actúa por un fin.**

en cual tiene carácter de bien. El bien último de las acciones es la búsqueda de la felicidad para lo cual se vale de muchos bienes intermedios. Pero, el problema no está en reconocer la felicidad como fin último sino en cuáles son los bienes que llevan a ella. Y, así distingue que hay bienes aparentes y bienes reales. Estos últimos llevan a una vida buena y feliz. Por ejemplo, el que se dedica al alcohol lo hace porque en el momento cree que es un bien para él, que le dará placer, pero este es un bien aparente. La amistad, en cambio, es un bien real argumenta Aristóteles. **El discernir cuáles son los bienes reales y los aparentes se podría decir que es tal vez el dilema central de la vida moral. Es también un aspecto central en la deliberación ético-clínica: ¿qué es realmente lo mejor para este paciente?** ¿Qué considera el médico y qué prefiere el paciente? Aquí tenemos una primera afinidad con el principio de beneficencia de Childress y Beuchamp. Siempre tratamos de buscar el bien. Un segundo aspecto es la relación con el primer principio de la acción humana: **se debe buscar y hacer el bien y evitar el mal.** Este primer principio autoevidente y connatural. La relación con los principios de beneficencia y no maleficencia es obvia y creo que es otro aspecto que los hace fácilmente comprensibles y aceptables. Luego tenemos los principios de autonomía y justicia: poder tomar decisiones informadas, sin presiones externas y buscar que a cada uno se le de lo que corresponde sin discriminación de ningún tipo. Son valores muy importantes en la cultura actual que no estuvieron presentes en la ética médica tradicional.

El principialismo ha tenido críticas entre las que cabe mencionar que no habría una teoría ética clara que lo fundamente. Sería fundamentalmente una forma de utilitarismo con algo de deontologismo. También, que no hay una antropología definida ni un concepto de dignidad de la persona humana consistente. Los autores se han hecho cargo de estas críticas en las últimas ediciones del libro. Quien quiera profundizar este debate puede referirse a la bibliografía.

Diego Gracia ha hecho un aporte sustantivo a la aplicación de estos cuatro principios dando prioridad a los de no maleficencia y justicia que denomina moral de mínimos, ya que son públicos y son exigibles, incluso con coacción. Los de autonomía y beneficencia son lo que denomina moral de máximos, estos impulsan la vida moral privada hacia la felicidad pero nunca pueden transgredir a la moral de mínimos. Su fundamentación está en la dignidad de la persona.

Principios personalistas

Los llamados principios personalistas ponen especial énfasis en la centralidad de la persona y su dignidad. Y la teoría ética subyacente es la ética natural que hemos esbozado al comienzo al describir el acto moral. Enunciados originalmente por Elio Sgreccia han tenido un desarrollo y profundización progresivos. Estos son: **el deber de cuidar y salvaguardar la vida, el de libertad y responsabilidad, el de totalidad o principio terapéutico y el de solidaridad y subsidiariedad.** Trataremos de exponer estos principios señalando las coincidencias y diferencias con los principios principalistas.

El principio de beneficencia y no maleficencia. El deber de cuidar y salvaguardar la vida. En esta aproximación hemos integrado beneficencia con no maleficencia, pues están intrínsecamente ligados con el primer principio de la moral: **perseguir y hacer el bien y evitar el mal.** Este principio no requiere demostración e impulsa todas las acciones de la vida humana que buscan una vida buena y floreciente. Sin embargo, como lo expresó Aristóteles, si bien todos están de acuerdo en que todos buscamos la felicidad, no todos están de acuerdo con cuáles son los bienes que nos llevan a ella y, por ello distingue entre bienes aparentes y bienes reales. Este el desafío central de la ética y también de la ética clínica. Buscar el bien real para el paciente en conjunto con él.

La intuición hipocrática expresa lo esencial de este principio en el famoso Juramento. El aspecto positivo lo expresa diciendo: **"El sistema que adopto es para beneficiar a los pacientes con todas mis fuerzas y con lo mejor de mi inteligencia"**. El precepto negativo: **"No daré a nadie, aunque me lo pida, ningún fármaco letal, ni haré semejante sugerencia. Igualmente tampoco proporcionaré a mujer alguna un pesario abortivo"**.

La Medicina no es responsable por la totalidad del bien del paciente sino que busca de forma específica un bien fundamental, el cual es cuidar y salvaguardar la vida y la salud. Aquí se refiere a la vida física y mental. Hay otros aspectos de la vida que son bienes muy importantes que buscamos como la amistad, el conocimiento, la belleza, la familia y el juego. La salud es un bien instrumental para acceder a esos bienes, no es un fin en sí mismo. Por eso, el principio personalista especifica la amplitud del principio de beneficencia en un determinado bien como es la salud y el cuidado de la vida. Los enfermos y los sanos acuden al médico con esta finalidad. Igualmente, el médico debe estar consciente de la situación integral del paciente y cómo la salud y la enfermedad afectan otros bienes que se buscan en la vida. Puede favorecer o alterar el trabajo, la vida familiar y otras actividades que hacen la vida buena. Es un principio, en primer lugar, positivo.

Este principio en forma intuitiva ha sido, en general, el motor que ha impulsado a la Medicina y específicamente al gran desarrollo en las últimas décadas de la Neonatología moderna, que ha permitido la sobrevida de miles de RN y evitado diferentes tipos de secuelas, mejorando la calidad de vida. Sobrevida intacta ha sido el objetivo de quienes han dedicado sus conocimientos y habilidades al progreso de ella.

En muchas decisiones ético-clínicas complejas el médico debe considerar el bien integral del paciente. No se puede absolutizar el cuidado de la vida y de la salud hasta límites no razonables. Este principio no ha sido siempre bien comprendido e interpretado. En su aspecto positivo, algunos lo han denominado como la obligación de mantener o prolongar la vida a cualquier costo. Si se aceptara esta interpretación, todos tendrían que terminar la vida en una máquina corazón-pulmón. Nos parece un error importante y peligroso que puede llevar al uso agresivo de la tecnología sin considerar la totalidad de la situación clínica y humana del paciente. Es lo que se ha llamado sobretratamiento o encarnizamiento terapéuticos.

El principio de autonomía o de respeto a la libertad y responsabilidad de las personas. Este principio tiene su fundamento en la dignidad de la persona humana que al estar dotada de razón y libertad es la primera responsable por las decisiones que afectan a su propia vida. Por eso a este principio se le ha denominado también "Principio de la libertad y de la responsabilidad". Este principio, válido para todos los ámbitos de la vida, es especialmente relevante en el caso de la salud. Los pacientes deben ser tratados como personas que tienen derecho a ser informados y a participar en las decisiones que conciernen a su propia vida. Normalmente, el paciente sigue las indicaciones del médico, pero hay situaciones complejas en que pueden surgir conflictos. La comunicación y la buena información en una relación de confianza son claves. Pero nunca se puede forzar coercitivamente a un paciente competente a determinado tratamiento. A su vez, el respeto por la autonomía rige también para el médico, al cual nunca se le puede obligar a realizar un tratamiento o una acción que considere que no es buena para el paciente o que va contra su conciencia (ej.: aborto o eutanasia). Todos los pacientes aceptan los tratamientos más corrientes que les propone el médico y se establece una alianza médico-paciente basada en la confianza y en una información adecuada para lograr el mayor beneficio del enfermo.

El reconocimiento explícito y toma de conciencia del principio de autonomía se produjo solo en las últimas décadas. En el Juramento Hipocrático no hay referencias a él. Durante mucho tiempo se practicó el paternalismo en el ejercicio de la Medicina. El médico era el que sabía que era lo mejor para el enfermo y tenía toda la responsabilidad por tomar la decisión qué era más beneficiosa para este. La toma de conciencia progresiva de la dignidad del paciente, de su derecho a estar informado y de participar en las decisiones ha sido paulatina. Hoy está incorporado en los manuales de bioética, códigos de ética médica y en las legislaciones. El Informe Belmont, uno de los primeros en tratarlo lo incorpora en lo que denomina el principio de "Respeto por las personas" expresando que: **"los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y segundo, las personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas"**. De este principio se derivan otras disposiciones como son el consentimiento informado y la responsabilidad de la sociedad por proteger a los seres incompetentes y más vulnerables. Esto último deriva en el tema de a quién le corresponde primariamente esta responsabilidad de subrogarlos como es el caso de los RN. Lo normal es que sean los padres.

Principio de totalidad o principio terapéutico. Es un principio específico de la ética médica. El cuerpo es un organismo jerárquicamente integrado por diversos órganos y sistemas que funciona como una unidad. Las enfermedades y las patologías, en general, ponen en riesgo su buen funcionamiento y eventualmente la vida misma del organismo, expresión biológica de la persona. Toda acción médica implica algún tipo de intervención sobre el cuerpo humano. Esta acción significa a menudo un daño que se realiza en vista de proteger o salvar al todo, al organismo, al individuo. Esta puede ser una intervención quirúrgica, un medicamento, un examen, un tratamiento de sostén vital y acciones clínicas semejantes. Este daño se hace lícito en la medida que se realiza para la protección y sobrevida del todo. Es la evaluación de riesgos y beneficios, de éxito o fracaso que el médico hace al indicar un examen o un tratamiento. Este principio se relaciona con los anteriores: no se puede hacer una acción que no tenga como finalidad la protección y cuidado de la vida y la salud. El eventual daño tiene que ser menor que el beneficio buscado. Se debe intentar el tratamiento menos riesgoso y se debe realizar con el consentimiento del paciente adecuadamente informado.

Principio de justicia. Solidaridad y subsidiariedad. Este tiene que ver con la distribución equitativa y racional de los recursos en salud por parte del Estado así como el acceso a los servicios de salud por parte de toda la población. Es importante señalar que el cuidado de la propia salud parte por la responsabilidad del propio individuo. Pero la sociedad tiene una responsabilidad solidaria por los grupos más vulnerables como los niños, los ancianos, los que tienen recursos más limitados, los minusválidos. En el campo de las decisiones ético-clínicas este principio está muy relacionado con los anteriores. A cada paciente se le debe tratar con equidad sin hacer diferencias por causas extramédicas. El principio orientador es el beneficio, el mejor interés del paciente, lo que es mejor para el cuidado de su vida y su salud.

Los cuatro principios mencionados tienen una estrecha relación entre ellos y los podríamos denominar principios fundantes de la bioética pues están presentes en todas las situaciones, problemas y decisiones bioéticas y son el marco referencial para el análisis de los problemas ético-clínicos en Medicina y, por ende, en Neonatología.

PROBLEMAS ÉTICO-CLÍNICOS EN NEONATOLOGÍA. PROPUESTA DE UNA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS

La actividad clínica tiene siempre una dimensión ética. Esta se debe hacer de forma competente y responsable. Es una de las primeras virtudes del médico para cuidar efectivamente al paciente. Pero no basta ser eficiente, debe considerarse el trato y el respeto por los pacientes, lo cual puede ser hecho bien o más o menos bien o a veces mal. Esto es muy importante y tiene relación con la progresiva despersonalización y deshumanización de la Medicina que tiende a ver al paciente como un objeto o como una máquina biológica.

Además de esta dimensión ética en el ejercicio de la Medicina, hay situaciones que se presentan cada vez con más frecuencia, especialmente en la Medicina intensiva en que surgen dudas en las decisiones clínicas que no tienen que ver con los aspectos técnicos de estas, sino que a implicancias éticas y que no son resueltas solo con la competencia técnica del médico y del equipo de salud. El Dr. Bernard Lo, médico internista denominó a estas situaciones problemas ético-clínicos

y los definió como: **"Una dificultad en la toma de decisiones frente a un paciente en que es necesario referirse a valores o principios que especifican:**

- **lo que debe ser hecho en oposición a**
- **lo que simplemente puede ser hecho o que frecuentemente se hace".**

Es una situación distinta a cuando enfrentamos un problema netamente clínico, ya sea de diagnóstico o terapéutico. Este se soluciona con la adecuada información y competencia clínica. El problema ético-clínico se presenta, por ejemplo, cuando podemos hacer un determinado tratamiento, pero tenemos dudas si en ese paciente particular va a ser beneficioso. Aquí hay que diferenciar el efecto fisiológico de un tratamiento del beneficio integral para el paciente. La ventilación mecánica o la diálisis tendrán casi siempre un efecto en mejorar ciertos parámetros fisiológicos, lo podemos hacer. Pero la pregunta que surge es ¿en este determinado paciente se justifica realmente?, y ¿cuál es la perspectiva subjetiva del paciente frente a este tratamiento y a las posibilidades de éxito que pueda tener? En el caso de los RN no es posible saber la perspectiva del paciente. ¿Qué hago cuando los padres se oponen a un tratamiento? ¿Qué hago cuando quieren exigir un determinado tratamiento del que tengo dudas de que se deba hacer? ¿Qué debo hacer cuando tengo escasez de recursos? ¿A quién le doy prioridad? Debo decir la verdad a los padres, pero ¿cómo se la comunico? Los padres tienen derecho a participar en las decisiones, por lo que ¿cómo lo hago para que no se sientan con un peso angustiante frente a situaciones que les cuesta comprender? Estoy frente a un caso de desorden del desarrollo sexual, ¿cómo resuelvo la asignación del género? Se trata de problemas ético-clínicos porque los elementos éticos están entrelazados con los clínicos tanto en su planteamiento como en su adecuada solución.

Propuesta metodológica para el análisis de problemas ético-clínicos (PEC)

Esta es la metodología que fue desarrollando el Centro de Bioética de la PUC. La transcribo con algunas modificaciones que considero importantes. La principal es darle más relevancia a la participación del paciente, poniéndolo en un punto separado.

- Identificación del PEC: formulación de la pregunta. ¿Cuál es la dificultad o duda en la toma de decisiones?
- Referencia explícita a principios éticos.
- Precisar circunstancias clínicas y sociales relevantes al PEC:
  - Información clínica: diagnóstico, tratamiento, pronóstico.
  - Información social: personal, familiar, económica.
- Participación del paciente:
  - Competencia e información.
  - Relación médico-paciente.
  - Preferencias y valores.
- Evaluación de las alternativas de acción.
- Resolución del problema:
  - Decisión. El juicio ético-clínico.
  - Implementación de la solución.

La metodología la ilustraremos con una situación clínica. Hay dudas sobre qué tratamiento hacer con un prematuro de 23 semanas y peso de 510 g que acaba de nacer.

Identificación del PEC: formulación de la pregunta. ¿Cuál es la dificultad o duda en la toma de decisiones? El médico tiene dudas si es razonable intervenir con todos los recursos del cuidado intensivo en un prematuro en el límite de la viabilidad. No hay dudas de que esta intervención se **puede** hacer y mejorará sus parámetros vitales. Pero la pregunta que se hace es si se **debe hacer.**

Referencia explícita a principios éticos. El principio ético central en juego es el de proporcionalidad de tratamiento que es una especificación del principio de totalidad terapéutica. Pero también hay una referencia al principio del cuidado de la vida y la salud (beneficencia) y al de autonomía o respeto por la libertad y responsabilidad de las personas.

El principio de proporcionalidad terapéutica. Este se refiere fundamentalmente a la licitud de limitar el esfuerzo terapéutico en un determinado paciente. Por la frecuencia y dificultad de este tipo de decisiones en Neonatología profundizaremos más en este principio. Este se debe comprender en el contexto de los principios fundantes antes mencionados. Tiene un marco general en el primer principio de salvaguardar la vida y la salud. **Nunca se debe matar y tampoco hay obligación de prolongar la vida a cualquier costo.** Tiene relación con el principio de totalidad terapéutica en cuanto a evaluar los beneficios y riesgos de una intervención. Por último, también lo tiene con el de autonomía, en cuanto a que un paciente puede elegir entre diversas alternativas éticamente lícitas. Aquí se pueden suscitar conflictos entre la autonomía del paciente y la del médico, si el paciente o su representante, en este caso los padres, rechazan tratamientos que son razonables (proporcionados).

La pregunta sobre hasta dónde debe llegar la Medicina en su esfuerzo terapéutico es antigua. Platón (siglo IV a. C.) en *La República* expresaba que la Medicina no es para prolongar la agonía y "hacer de su vida una prolongada miseria" sino que es para aquellos que "están sanos en su naturaleza, pero aquejados por alguna enfermedad específica". Y en el *Corpus Hipocraticum* (siglo V y IV a. C.) se rechazan los esfuerzos médicos que tendrán una muy baja probabilidad de cura. En la Edad Media, en que no se contaba con anestesia, la amputación de una pierna con gangrena era un procedimiento extremadamente doloroso y no siempre exitoso. Moralistas como Domingo Soto y Alfonso María de Liborio, consideraron que no había una obligación moral de la amputación para el paciente pues entrañaba un dolor y sufrimiento demasiado extraordinario y difícil de soportar. Rechazarla no era equivalente a un suicidio por parte del enfermo.

En estos textos se encuentra en germen los conceptos de tratamientos ordinarios y extraordinarios y, proporcionados y desproporcionados. Pío XII en su famoso discurso sobre la reanimación de 1957, considera que solo hay obligación moral de usar los medios ordinarios en el cuidado de la salud. Por estos se entienden aquellos medios **"que no impongan ninguna carga extraordinaria para sí mismo o para otro"**. Esto considerando "las circunstancias de personas, de lugares, de época, de cultura". Esta posición dio a mi juicio una perspectiva muy humana y libre frente a posiciones extremas que consideraban que siempre el médico y el paciente deben usar todos los medios disponibles. El mismo Pío XII advierte que "Una obligación más severa sería demasiado pesada para la mayor parte de los hombres".

Sin embargo, el desarrollo de la Medicina en tratamientos que en un comienzo eran complejos y con resultados inciertos y que se fueron haciendo cada vez más asequibles y exitosos, hizo que esta aproximación se considerara insuficiente. Pero junto a esto está el riesgo de caer en el "imperativo tecnológico" que se da "cuando los clínicos se sienten obligados a usar la tecnología por el solo hecho de que está disponible". Y si se tiene las habilidades para implementarla signifique que moralmente se deba usar. De ahí surgió el concepto de medios proporcionados y desproporcionados. El principio de proporcionalidad puede definirse como: "la no obligatoriedad moral de practicar todas aquellas intervenciones que no guarden una relación de **debida proporción** entre los medios empleados y el fin perseguido". Esta aproximación parte necesariamente de un buen análisis clínico de la situación. Es, en primer lugar, el médico el que tiene que evaluar esta proporcionalidad de acuerdo a la información de la Medicina basada en evidencias, a la experiencia clínica y a las posibilidades particulares del servicio de Neonatología en que nace el niño. En muchos casos es posible claramente identificar si un tratamiento es proporcionado o desproporcionado, pero en otros, habrá zonas grises en que se requiere una deliberación moral con los padres, y el equipo de salud. Los padres no pueden oponerse a medios proporcionados, pero sí lo pueden hacer en el caso de medios desproporcionados. Cuando la decisión está en zonas grises debe considerarse también si el tratamiento propuesto y su posible resultado demandará a los padres un esfuerzo difícil de soportar. El aspecto de ordinario y extraordinario tiene que ver más con la percepción subjetiva del tratamiento, percepción que va estar en gran parte condicionada por su proporcionalidad. Hay un impacto subjetivo de las circunstancias objetivas:

- Carga psicológica y física que conlleva el tratamiento.
- Fuerzas físicas y morales del paciente para afrontarlo.
- Impacto del costo económico para el paciente y la familia.
- Secuelas e impacto en la calidad de vida futura.

En el caso del RN está la dificultad que este no puede hacer una evaluación subjetiva del posible resultado de un tratamiento. No tiene la capacidad de evaluar cómo afectará el desarrollo de su vida actual o futura una eventual secuela neurológica grave o el permanecer por largo tiempo dependiendo de medios de sostén vital. Como bien lo advierte Peabody, la calidad de vida es una apreciación subjetiva. Sin duda, la salud es un componente de la calidad de vida, por eso se habla de *Health Related Quality of Life* (HRQL) y que una secuela puede afectar la calidad de vida futura. Personas con una misma limitación neurológica pueden tener una percepción muy diversa de su calidad de vida.

En el juicio de proporcionalidad se debe **"tratar de valorar bien los medios poniendo en comparación el tipo de terapia, el grado de dificultad y riesgos que comporta, los gastos necesarios y las posibilidades de aplicación, con el resultado que se puede esperar de todo ello teniendo en cuenta las condiciones del enfermo y sus fuerzas físicas y morales"**. Se trata, por lo tanto, de una deliberación prudencial que aborda no solamente los aspectos clínicos, sino que la situación global del paciente.

Precisar circunstancias clínicas y sociales relevantes al PEC. Para el caso de un prematuro en el límite de la viabilidad los aspectos clínicos relevantes son, primero que todo, su peso y edad gestacional. De acuerdo a esto se puede tener la información de las probabilidades de sobrevida y de secuelas neurológicas mayores. Uno de los problemas es la validez de las estadísticas que se hicieron en un determinado momento para la situación actual que puede ser diferente, ya que puede haber habido progresos. Un estudio demostró que entre 1982 y 1985, 1985 y 1988 no hubo cambios en la mortalidad de los RN de < 750 g. Las secuelas parecían haber aumentado (muestra pequeña), pero el tiempo medio de hospitalización hasta el deceso, había aumentado de 73 a 880 h. Esto hacía pensar que se estaban aplicando tratamientos que solo prolongaban una situación irreversible y a menudo angustiosa. Sin embargo, estudios posteriores demostraron mejoría en estos índices. La situación de cada servicio debe ser evaluada con sus propias estadísticas. Ellas si bien dan un marco general para las decisiones, estas se deben tomar considerando las condiciones clínicas particulares de cada paciente; como su estado al nacer, su evolución, la presencia de infección, de hemorragia intraventricular y la respuesta a la terapia. La gran capacidad de recuperación del RN hace difícil, además, pronosticar el grado de limitaciones y secuelas que puede tener. Pero hasta aquí no hemos considerado el problema de los costos y prioridades en salud que es diferente según su nivel de desarrollo. El costo promedio del tratamiento médico en el primer año de vida para un prematuro < 750 g es difícil de precisar. Un estudio de 1989 lo estimaba en alrededor de US$ 272.000. Hay países en desarrollo en que miles de niños mueren de situaciones prevenibles, como son la desnutrición, enfermedades infecciosas y malas condiciones sanitarias. Los difíciles problemas ético-clínicos de limitación del esfuerzo terapéutico que a veces agobian a padres y médicos en el cuidado intensivo neonatal moderno, en estos países son irrelevantes y prácticamente no se presentan. Así, cada país debe establecer sus prioridades de salud y evaluar cuándo se justifica iniciar el cuidado intensivo neonatal. La regionalización del cuidado intensivo perinatal deriva en mejores resultados y menores costos, por lo tanto,

hay una obligación ética de justicia en cuanto a una buena distribución y uso racional de recursos.

Participación del paciente: los padres. Los problemas ético-clínicos en Neonatología tienen una connotación singular, la cual es que el RN es incompetente para recibir información sobre su estado, para expresar su opinión o decidir frente a situaciones complejas en el tratamiento de sus propias enfermedades y limitaciones. Son los padres los que tienen que asumir, naturalmente, esta responsabilidad.

Esta connotación tan particular y al mismo tiempo tan natural, debe ser respetada como un derecho de los padres: a informarse, a tener facilidades para estar con sus hijos, a participar en las decisiones y autorizaciones de los tratamientos que se les efectúan a sus hijos, especialmente cuando estos entran en el terreno de ser extraordinarios o dudosamente proporcionados al resultado que se quiere obtener. Pero como dijimos anteriormente, la autonomía de lo padres para decidir los tratamientos de sus hijos, tiene limitaciones: no pueden oponerse a tratamientos proporcionados. Lo habitual y natural, es que los padres quieran y deseen lo que creen que es mejor para sus hijos. Por lo tanto, aprobarán el uso de tratamientos probados y proporcionados que les ofrece el médico. Sin embargo, hay algunas situaciones en que el comportamiento de los padres se puede apartar de lo mencionado.

Esto puede ilustrarse con dos situaciones que el neonatólogo puede tener que enfrentar con cierta frecuencia. Primero, nos referiremos al caso de padres que por sus creencias religiosas prohíben que este reciba transfusiones de sangre. Una situación extrema es cuando se trata de un RN con eritroblastosis que requiere una exanguinotransfusión. Una segunda situación es el caso de niños malformados o con problemas cromosómicos que requieren tratamientos en que es difícil discernir la proporcionalidad. En el primer caso, los padres se estarían oponiendo a un tratamiento que si no se realiza, va a dejar dañado al niño para toda la vida, o que incluso lo puede llevar a la muerte. El segundo es más complejo. La situación de los RN con una trisomía 21 ilustra esta situación. Estos presentan con cierta frecuencia alteraciones del *septum* intraventricular que requiere de una operación al corazón; atresia duodenal que requiere de una intervención quirúrgica. En algunos casos, los padres se oponen a cualquiera de estas intervenciones. Nosotros nos hemos encontrado con situaciones concretas difíciles de resolver.

Como criterio general, se debe afirmar que los principios éticos, en este caso, los principios de salvaguardar la vida y de justicia, son anteriores a la autoridad de los padres. Ellos no pueden tomar decisiones que claramente vayan en contra del bien del niño o que lo discriminen por creencias personales que son respetables en ellos, pero que no se pueden extender al niño. No puede por lo tanto, como criterio general, impedir un tratamiento que es **normal** o **proporcionado** y que al niño le va a significar una expectativa probada en calidad de vida o en sobrevida. Tampoco se puede negar a nadie lo que es normal para vivir: alimentación y aire, un abrigo necesario en el caso de los RN. En los casos citados, si el equipo médico, asesorado según el caso por el comité de ética del hospital, cree que cierto tratamiento es indispensable para la vida del niño y/o su calidad de sobrevida con alta posibilidad de éxito, como sería el caso de la exanguinotransfusión en una eritroblastosis, o de una perforación intestinal en un niño con trisomía 21, en que hay que actuar en pocas horas, normalmente se debe proceder.

Si solicitan tratamientos desproporcionados, extraordinarios o experimentales, estos no pueden ser en principio exigidos y deben ser evaluados conjuntamente con el médico y la situación del servicio.

En la participación de los padres debe tenerse presente la obligación de confidencialidad o secreto profesional. A menudo, hay presiones por otros miembros de la familia por informarse y visitar al RN. El derecho a la participación informada corresponde solo a los padres o en su defecto al representante legal del RN, y ellos verán a quienes ellos quieran comunicárselo. Los padres deben saber quién es el médico responsable o tratante y es este el que debe comunicar la evolución del RN. Se debe evitar por parte de otros miembros del equipo de salud informaciones cruzadas o parciales en aspectos de diagnóstico, tratamiento y pronóstico que producen gran desconcierto.

Evaluación de las alternativas de acción. En el caso específico del prematuro en el límite de la viabilidad y en general en la mayoría de los dilemas de limitar el esfuerzo terapéutico se presentan las siguientes alternativas:

- Uso de todos los medios de cuidado intensivo
- Iniciar terapia e ir evaluando
- Limitar el esfuerzo terapéutico
- No hacer nada: **inunca!** Están siempre los cuidados paliativos.

Las alternativas son a menudo complejas de entender para los padres. Dependiendo de la educación y cultura, es frecuente que le pidan un consejo al médico y que lo sigan. A veces, hay miedo de iniciar una terapia de sostén vital por la dificultad que tiene después el tener que suspenderla si no da el resultado esperado y empieza a ser desproporcionada. Desde el punto de vista ético no hay diferencia entre no iniciar y suspender una terapia considerada desproporcionada. Sin embargo, los intensivistas, equipo de salud y padres la ven con frecuencia diferente. Es más difícil psicológicamente suspender una terapia que no iniciarla. En el proceso de tomar tal decisión no se debe plantear a los padres que "ya no hay nada más que hacer", sino que se trata de un cambio de enfoque: el esfuerzo por curar, se cambia por el hacer todo lo posible para que el RN esté en las mejores condiciones, abrigado, evitando procedimientos dolorosos, con una hidratación y nutrición razonable y especialmente con la compañía y el cariño de sus padres. En este enfoque conjunto, equipo de salud y padres se unen para el mejor beneficio del niño. Es la perspectiva de la Medicina paliativa que incluye al niño y a los padres. Esta adquiere cada vez más importancia en Neonatología y en especial en el cuidado intensivo.

Resolución del problema.
- Decisión. El juicio ético-clínico.
- Implementación de la solución.

A la decisión ético-clínica se llega después de un proceso deliberativo que incluye todas las etapas anteriormente descritas. A menudo, hay que volver atrás y revisar de nuevo la información clínica relevante, las posibilidades de una nueva terapia, la situación y preferencias de los padres. La deliberación y la decisión se toman en conjunto con los padres. En las situaciones difíciles es de especial relevancia el establecimiento de una muy buena relación de confianza entre los médicos y los padres. Las decisiones son compartidas entre ambos, pero en la práctica el rol del médico es más activo y frecuentemente decisivo. La forma cómo se implementa tanto la entrega de información así como la manera en que se ejecutan decisiones difíciles tiene una importante dimensión moral. Uno de los aspectos que más inquieta a los padres es la información sobre los efectos que la enfermedad del RN (por ej.: asfixia, hemorragia intracraneana, meningitis) puedan tener en el desarrollo físico y, especialmente, neurológico en el futuro. Esta es una información extremadamente difícil y delicada. Primero, porque habitualmente es muy difícil dar pronósticos en cada caso individual, y segundo porque hay que tener cuidado con la forma como los padres interpretan determinadas palabras como son **daño neurológico, niño retardado**, etc. Es importante que esta información sea proporcionada por un médico de experiencia.

Hay que estar consciente de las limitaciones que tienen los padres para participar en las decisiones. Muchas veces están en un estado de *shock* que les dificulta la comprensión y capacidad de decidir. La terminología médica les es frecuentemente difícil de entender. Las consecuencias de las decisiones ya sea a corto o largo plazo les puede ser también difícil de evaluar. No nos parece conveniente, específicamente en el caso de limitar una terapia de sostén vital como la ventilación mecánica, de dejarles a los padres la decisión, dándoles cifras estadísticas o de pronóstico, que fácilmente puedan después dejarles sentimientos de culpabilidad. La decisión se debe conversar con ellos en forma prudente, y se toma en forma colaborativa y en conjunto. Creemos que en el caso de que se considere que la ventilación mecánica solo prolonga una agonía, se expresa mejor que lo que se quiere, no es que el niño muera, sino que limitar el esfuerzo terapéutico, puede ser más adecuado que dejar una ventilación asistida básica y no retirar bruscamente el ventilador. El tema de la diferencia entre matar y permitir la muerte es clave tanto desde el punto de vista ético como psicológico. Por eso es que la forma de implementar la limitación de tratamientos de sostén vital es importante tanto para padres como para el equipo de salud. Provocar la muerte intencional con drogas letales, como se está haciendo en algunos países va contra uno de los principios y derechos fundamentales de la ética y los derechos humanos: el de salvaguardar y respetar la vida. El permitir morir, limitando o suspendiendo tratamientos de sostén vital cuando no son proporcionados para prolongar la vida, es en cambio moralmente lícito.

NACIMIENTO Y MUERTE DIGNA

Volver a que el nacimiento y la muerte se den junto a la familia es tal vez uno de los aspectos centrales para que estos eventos se den de manera humana y digna. La persona naturalmente quiere que los dos acontecimientos trascendentales de la vida como son el nacimiento y la muerte ocurran en la familia, que es el lugar natural primario en que se reconoce como persona. Si esto no es posible, los lugares de hospitalización deberían tratar de ser muy acogedores, parecidos a un ambiente familiar. La experiencia demuestra cuánto aprecian esto los enfermos en el caso de niños mayores o adultos, y los padres en el caso del RN.

Este capítulo dista mucho de abarcar en profundidad todas las materias éticas concernientes al RN. Su intención es resaltar la importancia de este tema, su complejidad y la necesidad de que ellas sean permanentemente profundizadas. Esto requiere que sean actualizadas en la docencia médica y de enfermería, y que los hospitales cuenten con la asesoría de un comité de ética para la solución de los problemas más complejos.

BIBLIOGRAFÍA

Congregación para la Doctrina de la Fe. Declaración Iura et Buona, 1980, de Aquino T. Suma Teológica I-IIae cuestión 94 art.2 de Ligorio AM. Theologia Moralis, lib. III, tract. 4, cap. 1, 1779.

Falck AJ, Moorthy S, Hussey-Gardner B. Perceptions of palliative care in the NICU. Adv Neonatal Care; 2016; 16(3):191-200.

Field D, Deeming J, Smith LK. Moral distress: an inevitable part of neonatal and paediatric intensive care? Arch Dis Child 2016. pii: archdischild-2015-310268

Gale G, Brooks A. Implementing a palliative care program in a newborn intensive care unit. Adv Neonatal Care; 2006; 6(1):37-53.

Gracia Diegi, Judez J. Ética en la práctica clínica. Madrid: Editorial Tricastela, 2008.

González-Melado FJ, Di Pietro ML. [The Best Interest of the Child in Neonatology: Is It Best for the Child?]. Cuad Bioet 2015; 26(87):201-22.

Hack M, Fanaroff A. Outcomes of extremely low birthweight infants between 1982 and 1988. N Engl J Med 1989; 329:1649.

Janvier A, Barrington K, Farlow B. Communication with parents concerning withholding or withdrawing of life-sustaining interventions in neonatology. Semin Perinatol 2014; 38(1):38-46.

Kinlaw K. The Changing Nature of Neonatal Ethics in practice: Ethical Issues at the Limits of Neonatal Viability. Clin Perinatol 1996; 23:417-28.

Larcher V, Craig F, Bhogal K, Wilkinson D *et al.* Brierley J; Royal College of Paediatrics and Child Health. Making decisions to limit treatment in life-limiting and life-threatening conditions in children: a framework for practice. Arch Dis Child 2015; 100 Suppl 2:s3-23.

Lemmon ME, Bidegain M, Boss RD. Palliative care in neonatal neurology: robust support for infants, families and clinicians. J Perinatol 2016; 36(5):331-37.

Lo B, Schroeder SA. Frequency of ethical dilemmas in a medical inpatient service. Arch Intern Med 1981; 141(8):1062-64.

McLachlan HV. To kill is not the same as to let die: a reply to Coggon. J Med Ethics 2009; 35(7):456-58.

Meadow W, Lee G, Lin K *et al.* Changes in mortality for extremely low birth weight infants in the 90s: implications for treatment decisions and resources use. Pediatrics 2004; 113:1223-29.

Palazzan L. Bioética de los principios y bioética de las virtudes: el debate actual en Estados Unidos. En "Medicina y Etica",Vol. III,n° IV; 445-71.

Pellegrino E. The metamorphois of Medical Ethics. JAMA 1993; 269:1158-62.

Pio XII. Discurso sobre la Reanimación, 24 de noviembre de 1957.

Placencia FX, Ahmadi Y, McCullough LB. Three decades after Baby Doe: how neonatologists and bioethicists conceptualize the Best Interests Standard. J Perinatol 2016. doi: 10.1038/jp.2016.87.

Platon. La Repubblica. Roma 1974, 407, 229-230.

Provoost V, Cools F, Mortier F *et al.* Medical end-of-life decisions in neonates and infants in Flanders. Lancet 2005; 365(9467):1315-20.

Rogowski R. Cost-effectiveness of care for very low birth weight infants. Pediatrics 1998; 102:35.

Sgreccia E. Manuel de Bioethica. Mame-Edifa, 2004; 168-69.

Sulmasy D. Killing and allowing to die: another look. J. Law Med Ethics 1998; 26(1):55-64.

Sulmasy DP. Speaking of the value of life. Kennedy Inst Ethics J 2011; 21(2):181-99.

Soto D. De Iustitia et Jure. lib. V. q. 2, Art. 1, 1556.

Taboada P. El principio de proporcionalidad terapéutica en las decisiones de limitación de tratamientos. Boletín Escuela de Medicina PUC, 1998; 27:17-23.

Ventura-Juncá P. Quality of life in newborn medicine, in quality of life and the ethics of health. Lib. Editrice Vaticana, 2006; 179-93.

Voos KC, Miller L, Park N, Olsen S. Promoting family-centered care in the NICU through a parent-to-parent manager position. Adv Neonatal Care 2015; 15(2):119-24.

CUIDADO DE LOS PADRES DE RECIÉN NACIDOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN NEONATAL

75

F. Wormald L. • B. Reyes M. • A. Miranda L.

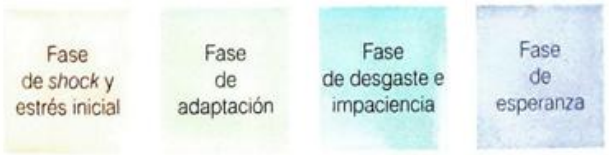
Los avances médicos y tecnológicos han permitido un aumento notable en la sobrevida de los recién nacidos (RN) en los últimos años, lo que ha implicado una mejora en los cuidados de los mismos y la progresiva inclusión de sus padres en las Unidades de Neonatología (UN). Contar con **Unidades Neonatales Centradas en la Familia** es fundamental, esto implica reconocer que los padres de los RN cumplen un rol fundamental durante la hospitalización, y es necesario promover la participación y colaboración del padre, familia y comunidad en la protección y cuidados de la madre y el RN.

Muchos de los RN que ingresan a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) deben enfrentar largas hospitalizaciones, en particular aquellos que son prematuros los que muchas veces presentan morbilidades severas. Durante dicha hospitalización, los RN son acompañados por sus padres y familiares, de ahí la importancia de comprender y contemplar lo que ellos viven y los desafíos que enfrentan.

FASES DE LA HOSPITALIZACIÓN NEONATAL

Las siguientes etapas fueron pensadas a partir de la experiencia de padres de RN prematuros de muy bajo peso de nacimiento, aunque también son ampliables a la vivencia de los padres con hijos internados en Neonatología en general (Figura 75-1).

Figura 75-1. Fases de la hospitalización neonatal.



Fase de *shock* y estrés inicial. El embarazo es un momento de espera, pero también de preparación psicológica y emocional para los cambios que tendrá la vida de los padres y familia. El ingreso inesperado de un niño en la UCIN desencadena una fuerte crisis emocional en los padres. Es un cambio en sus expectativas y un duelo respecto a lo que habían imaginado. El nacimiento de un niño prematuro implica que afronten la interrupción del embarazo, el no tener un niño sano o de término, el temor por la sobrevivencia del hijo, el tener que separase del RN y no tener contacto físico continuo con él, además de adaptarse al contexto de la UCIN y a intervenciones médicas intrusivas. Por esto, la hospitalización neonatal es un evento altamente estresante para los padres.

Es así que en esta primera etapa, que va desde el nacimiento hasta los 10 días aproximadamente de vida del RN, las madres y padres se esfuerzan por adaptarse al contexto de la UCIN al mismo tiempo que lidian con sus temores y tristeza. En esta fase, al igual que todo ser humano sometido a fuerte estrés, las facultades cognitivas de los padres aparecen disminuidas, lo que implica que tienen mayor dificultad para comprender y retener información. A su vez, la irritabilidad, labilidad emocional y estado de *shock* son reacciones emocionales esperables. Recientes estudios, incluido uno nuestro, indican que un importante amortiguador emocional del estrés de esta etapa es que la madre y el padre puedan tomar en brazos a su hijo RN. Los hitos emocionales más significativos para los padres en esta etapa son: la primera vez que ven a su hijo en la UCIN, el día en que parten a la casa sin su hijo y el momento en que la madre inicia la extracción de leche.

Es también un momento en que los padres reciben mucha información de parte del equipo de salud y se crean las bases de la relación médico-paciente. En ese sentido, los primeros días de hospitalización pueden determinar en gran medida el tipo de alianza (más o menos colaborativa) que se genere entre los padres y el equipo tratante.

Fase de adaptación. Esta etapa va desde el 10mo día de vida del RN hasta cumplir el primer mes. Si nos centramos en los RNPreT con muy bajo peso de nacimiento, la mayoría de

ellos aún permanecen en UCIN en esta etapa. La familia debe lograr compatibilizar las visitas del RN con la vida cotidiana y el cuidado de los otros hijos. Los padres han vuelto a su carga laboral habitual, por lo que las madres se encuentran más solas dentro de la UN. La producción de leche materna comienza a ser un importante desafío, pues en general las madres se sienten inseguras al respecto. El apoyo a las madres en relación con la lactancia parece fundamental para mejorar su sentimiento de autoeficacia en esta etapa.

Las principales preocupaciones de los padres hacen referencia a la estabilización del RN y, en el caso de los RNPreT, a su aumento de peso. Persiste mucho temor de que su hijo/a muera, por lo que temen llamar cada mañana para saber de su hijo/a y sienten gran tranquilidad cuando llegan al hospital y lo ven aún vivo.

En esta etapa las madres suelen presentar una alta labilidad emocional y se pregunten "¿sabrá mi hijo/a que soy su madre/padre?" y tienen dificultad para apropiarse de su hijo/a y su rol parental. Frecuentemente, se aprecia un relativo aislamiento social de los padres debido a que se agobian de las visitas y del tener que entregar información constante sobre el estado de salud de su hijo. Esta etapa no está exenta de dificultades en la relación de pareja, teniendo muchas de ellas problemas para lidiar con el estrés y dificultad para ponerse de acuerdo, siendo común en las madres el sentirse poco comprendidas y contenidas por sus parejas.

Las UCIN que cuentan con internación conjunta plantean otros desafíos. En estos casos, el dejar a sus otros hijos puede generar sentimientos de culpa en las madres y aumentar su sentimiento de soledad. A su vez, se enfrentan a la convivencia cotidiana íntima con otras madres, que si es bien manejada, puede convertirse en un importante factor protector y de apoyo en este período.

Fase de desgaste e impaciencia. Esta fase se inicia posterior al primer mes de vida del RN. Muchas veces, los RN están en cuidados intermedios, lo que es un signo de mejoría y alivio para los padres, pero a su vez salir del ambiente UCIN les proporciona una sensación de inseguridad, por el alto nivel de cansancio y desgaste producido por la hospitalización y la inquietud e impaciencia de querer llevarse luego a su hijo/a a la casa. Las madres suelen sentirse abatidas, desanimadas e impacientes. En nuestra experiencia, la mayoría de las interconsultas a psiquiatría ocurre en esta etapa.

Participar de las atenciones de su hijo (tomar temperatura, mudar, entre otras acciones) son pequeñas intervenciones que ayudan anímicamente a los padres a palear este desgaste. En el caso de los RNPreT, el salir de la incubadora y pasar a cuna, así como el cambiar de talla en los pañales son pequeños indicadores de mejoría para los padres.

En este período aumentan las críticas de los padres hacia el equipo de salud, planteando un nuevo desafío a los profesionales que los atienden. Algunas madres sienten celos de las enfermeras y técnicos que atienden a su hijo/a y se preguntan si su hijo la reconoce como madre o la diferencia respecto de ellas.

Cleveland (2008) ha señalado que los factores que pueden ayudar a minimizar el desgaste en los padres son: entregarles información clara y consensuada, ayudarlos a mantener la moral alta, dar un cuidado atento y protector del RN, facilitar el contacto piel a piel entre el RN y sus padres, incluirlos en los cuidados del RN, darles una acogida cotidiana, contenerlos en la entrega de malas noticias, capacitarlos y empoderarlos así como posibilitar la continuidad del vínculo con el equipo una vez se van de alta.

Existe abundante evidencia en la literatura de que el estrés y depresión materna disminuye cuando se realizan intervenciones-capacitaciones multidisciplinarias con las madres y padres en esta etapa. La hospitalización neonatal ofrece la posibilidad de que madres y padres se sientan acompañados no solo por los profesionales del equipo de salud, sino también por los otros padres que se encuentran en la UCIN. El apoyo que pueden brindarse las madres /padres entre ellos es invaluable: los ayuda a tomar perspectiva y conocer la evolución de otros RN, ayuda a mantener la esperanza, es un importante sostén emocional cotidiano y es fuente de apoyo instrumental constante.

Fase de esperanza. En esta etapa los RN se encuentran en la sala de cuidados mínimos, y se inicia cuando el equipo de salud comienza a conversar con los padres su probable alta. Las madres y padres tienen una participación activa en las atenciones que les permiten ensayar cómo lo harán cuando ya estén en casa. A su vez, preparan el ambiente físico para recibir al RN en su hogar. No obstante, esta etapa cargada de esperanza y alegría, no está exenta de temores (a veces muy intensos) acerca de si serán capaces de cuidar bien a su RN. Los progenitores se han vuelto dependientes del uso de los monitores y les cuesta imaginar que puedan cuidar y/o interpretar bien las necesidades de su hijo en casa. En esta etapa, reaparecen los temores de las eventuales secuelas que la hospitalización pudo haber causado y la mayoría de ellos ensaya mentalmente un plan de acción en caso de emergencia.

Algo característico de esta etapa, y que es muy significativo para las madres, es el inicio del amamantamiento a su hijo. Esto les devuelve la imagen de un hijo sano y la sensación de reconocimiento y apropiación de su RN. La relación con el equipo de salud mejora, suelen estar agradecidos de lo que se hizo y necesitan irse con la tranquilidad de que pueden llamar desde la casa si tienen dudas.

Post alta

Si bien no es objetivo de este capítulo describir lo que ocurre en la etapa posterior al alta, quisiéramos dejar enunciado que la llegada a la casa representa un fuerte alivio, pero también un intenso estrés para las madres y aumento del sentimiento de soledad. Diversos estudios indican que muchas madres persisten con sintomatología ansiosa y depresiva durante el primer año de vida de su RN. Esto nos advierte la necesidad de continuar apoyando emocionalmente a las madres, estando atentos a pesquisar la emergencia de sintomatología mixta y propiciando encuentros entre madres puérperas.

También es importante indagar posibles dificultades en la pareja y cómo el padre se acopla e involucra en la parentalidad.

SALUD MENTAL PARENTAL PERINATAL

El tener a un hijo hospitalizado en una UCIN, es un contexto de alto riesgo para la salud mental de los padres del RN. Esto tiene importantes implicancias tanto en el vínculo madre/padre-hijo como en el neurodesarrollo posterior del niño. Por lo anterior, en los últimos años se ha incorporado crecientemente el trabajo interdisciplinario dentro de las UCIN con profesionales del área de la salud mental y social. La praxis demuestra que para lograr intervenciones efectivas, se requiere contar con equipos psicosociales insertos en las unidades y que participen cotidianamente de las labores de las UN. Esto permite realizar intervenciones que promuevan la salud mental materno-infantil así como el desarrollo de un buen vínculo entre madre/padre y pesquisar dificultades emocionales y/o vinculares tempranas. En este contexto, el rol del psicólogo neonatal es acompañar y detectar las situaciones de estrés y las dificultades por las que atraviesa la madre y la familia, ayudándolos a hacer frente a ellas, desarrollando estrategias de afrontamiento y actualizando sus propios recursos.
Las complicaciones psicológicas más frecuentes que enfrentan las madres/padres durante su estadía en la UCIN son:

Ánimo

- **Depresión posparto:** presencia de sintomatología depresiva en las madres puérperas que se inicia dentro de las 12 semanas posteriores al parto. Se caracteriza por la presencia de tristeza, desesperanza, pesimismo, sentimiento de minusvalía, irritabilidad, fatiga, insomnio, pérdida del apetito y/o lentitud motora. También pueden aparecer pensamientos recurrentes de muerte, ansiedad y síntomas físicos. Se aconseja un pronto diagnóstico y tratamiento psicológico y farmacológico.

Ansiedad

- **Ansiedad posparto:** se inicia posterior al parto y se manifiesta principalmente como temor, angustia, pensamientos negativos recurrentes, irritabilidad, dificultad para concentrarse, insomnio, inquietud motora y/o aumento o baja significativa del apetito. Un diagnóstico y tratamiento oportuno puede prevenir la aparición de un trastorno ansioso y/o de ataques de pánico.
- **Trastorno por estrés agudo:** el parto y/o hospitalización de un hijo/a en la UCIN puede convertirse en un acontecimiento traumático para los padres frente al cual han sentido temor, desesperanza y/o un horror intenso. Alguna de la sintomatología que puede observarse es la sensación subjetiva de embotamiento, desapego o ausencia de reactividad emocional; reducción del reconocimiento de su entorno; desrealización; despersonalización y/o amnesia disociativa (como la incapacidad para recordar un aspecto importante de lo ocurrido). El acontecimiento traumático es reexperimentado persistentemente (recuerdos, sueños, etc.) generando un malestar subjetivo y observándose una tendencia en la persona a evitar los estímulos asociados al evento. Además persiste un estado de alerta como dificultad para conciliar o mantener el sueño, irritabilidad o ataques de ira, dificultad para concentrarse y/o respuestas exageradas de sobresalto. Estas alteraciones duran un mínimo de 2 días y menos de 1 mes y provocan un malestar significativo o deterioro de las relaciones sociales, la actividad laboral o de otras áreas importantes de la vida de la persona. Se requiere un manejo psicológico y psiquiátrico, para evitar la aparición de estrés postraumático.
- **Trastorno por estrés postraumático:** cuando la sintomatología del trastorno por estrés agudo se prolonga por más de un mes, entonces, se configura el trastorno por estrés postraumático. La persona reexperimenta el evento traumático, se hiperactiva, tiende a evitar lo que le recuerda dicho episodio y presenta alteraciones negativas persistentes en las cogniciones y el estado de ánimo. Se aconseja un tratamiento psicológico y psiquiátrico oportuno.

Psicosis

- **Psicosis puerperal:** la psicosis puerperal es muy poco frecuente y no existe como entidad nosológica independiente, no obstante, cuando se presenta requiere un tratamiento farmacológico enérgico. Se caracteriza por un comienzo agudo de los síntomas (primeras dos semanas), la presencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y/o alteración grave del comportamiento que se presenta por, al menos, un día y por no más de un mes en las mujeres posterior al parto. En la fase aguda de la psicosis puerperal es imprescindible un tratamiento psiquiátrico y psicológico.

Tener esto en consideración permite entregar tratamiento oportuno y prevenir complicaciones en la salud mental individual y familiar. Invertir e intervenir en este período tiene grandes beneficios que disminuyen los costos personales, familiares y en salud mental a mediano y largo plazo.

APEGO

Uno de los grandes desafíos de los padres con un hijo en una UCIN, es lograr vincularse en un contexto de alto riesgo. El ambiente físico, los sonidos, las máquinas y todo lo que rodea al niño pueden ser obstáculos invisibles para el desarrollo de un buen vínculo de apego. Los primeros contactos entre madre/padre e hijo son muy significativos y constituyen un recuerdo imborrable en la historia relacional.

Elementos centrales de la teoría del apego. Todo RN tiene la necesidad y motivación innata de vincularse a su madre. Para lograr un desarrollo normal se requiere de una relación cálida, íntima y continua del RN con su cuidador principal. El apego seguro según Bowlby (1988) es el vínculo

que se establece entre el niño y su cuidador principal quien le brinda seguridad al percibir que cuenta con un adulto disponible, sensible y responsivo a sus necesidades. Entre los aspectos más importantes de esta interacción se encuentra la **sensibilidad materna**, entendida como un patrón de conducta desplegado por el cuidador principal que tranquiliza al niño e incrementa su confort, atendiendo a sus señales y reduciendo su angustia. Un adulto sensible sería entonces quien toma conciencia, interpreta y responde de forma apropiada y contingente a las señales del RN.

Estudios muestran que los estados depresivos de las madres pueden tener efectos negativos en la calidad de la interacción con su hijo/a, dado que muchas veces la sintomatología genera ensimismamiento, que interfiere en la capacidad de percibir e interpretar adecuadamente las señales del RN. Se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar un apego inseguro en hijos/as de madres depresivas, y los efectos negativos en el vínculo son mayores mientras más severa y crónica sea la depresión de la madre.

¿Qué ocurre con el apego en una UCIN? Los padres con un hijo en la UCIN están sometidos a un importante estrés, condición de riesgo para que presenten sintomatología mixta (ansioso-depresiva) lo que a su vez agrega una dificultad al establecimiento de un vínculo de apego seguro con un niño prematuro y/o con un neonato enfermo.

La construcción del vínculo con hijos prematuros es compleja, sobre todo porque en un comienzo se ve afectada por múltiples temores en los padres. Algunos estudios han señalado que en las díadas Madre-RNPreT, se pueden observar distintos tipos de patrones interaccionales que juegan un rol protector o de riesgo para el desarrollo y comportamiento futuro del RN. Otros estudios muestran que las madres con hijos que han estado en riesgo vital a causa de su prematurez, tienden a tener menor sensibilidad materna y a ser más controladoras. Estos resultados dan cuenta del efecto traumático que tiene la hospitalización en las madres, generando efectos a largo plazo. El vínculo establecido entre las madres de RNPreT y su hijo, especialmente el grado de sincronía entre ambos, es un factor determinante del neurodesarrollo posterior de estos. Debemos mencionar que un parto prematuro no genera necesariamente alteraciones en la relación madre/hijo, pues si se cuenta con condiciones óptimas dentro de las UCIN, es factible que el apego de los padres con su hijo/a se desarrolle normalmente.

¿Por qué promover el vínculo de apego? Se ha observado que la calidad de la relación temprana madre-hijo es uno de los factores que pueden exacerbar o mitigar el impacto potencialmente adverso del nacimiento prematuro, particularmente con respecto de futuras competencias y desarrollo del niño.

¿Cómo promover el vínculo de apego en una UCIN?

- Apoyar y prestar atención a las necesidades emocionales de madres y padres. Una madre/padre calmados, contenidos, confiados, serán a su vez capaces de entregar esto a su hijo y contribuir así al bienestar global del niño.
- Facilitar y favorecer las visitas de las madres, padres y familiares a la UCIN.
- Guiar a los padres para que se involucren en la atención cotidiana de su hijo paulatinamente.
- Contacto piel a piel y establecimiento del proyecto Madre Canguro, ha mostrado favorecer la vinculación temprana y promover el apego seguro.
- La relación cálida y actitud positiva que tiene el equipo de salud hacia el RN, así como la comunicación con los padres pueden ser importantes promotores del vínculo entre los padres y su hijo.
- Apoyar, y de ser necesario guiar, una sana relación madre- RN en la UCIN, así como también en los primeros meses de vida del infante.
- Desarrollar/favorecer en las madres la capacidad de leer las señales de su hijo y responder adecuadamente a sus necesidades.
- Facilitar que las madres puedan contar cuentos, cantar y/o hacer breves secuencias de juego con su hijo si la condición médica lo permite.
- Intervenciones familiares durante la hospitalización neonatal y transición a la casa, han demostrado que reducen la depresión y el estrés materno y aumentan la autoestima materna. Esto promueve las interacciones positivas tempranas entre los padres y su hijo.
- Proporcionar apoyo emocional/psicológico previo al parto e inmediatamente posterior, es un importante factor protector de alteraciones en la salud mental tanto de la madre como del niño al nacer.

COMUNICACIÓN ENTRE LOS PADRES Y EL EQUIPO DE SALUD

La comunicación entre el equipo de salud y los padres de un RN hospitalizado en una UCIN, presenta uno de los desafíos centrales del quehacer clínico. La familia atraviesa una crisis vital importante; el equipo de salud tiene el desafío de sacar adelante un RN y establecer una buena alianza con los padres. Estudios muestran que la comunicación médico/familia influirá significativamente en la percepción que los padres tendrán de la enfermedad que afecta al RN, la relación con el equipo de salud y la satisfacción de ambos.

La familia es el principal soporte emocional y físico del RN, por lo cual es esencial buscar una alianza que permita potenciar los recursos que poseen los padres, contener las dificultades que se les presenten y mantener una relación confiable. Los padres esperan que el equipo médico sea competente, claro, honesto y atento a sus necesidades; que existan espacios que permitan hacer preguntas, se proporcione información entendible para ellos y se les permita sentirse parte del proceso de recuperación de sus hijos. La invitación es a empoderar a los padres a través de una información adecuada y tareas específicas e iniciar este proceso incluso en el período prenatal.

Tabla 75-1. Consejos para facilitar la efectividad en la comunicación en una UICN

Consejos	
Dar una buena impresión	Presentarse ante los padres Sentarse y hablar con calma Describir su rol en el equipo de salud Preguntar información relevante de los padres Conocer el nombre del RN y, en lo posible, tratar a los padres por su nombre
Dar a conocer el propósito de la reunión	Ej.: "estoy aquí para conversar sobre su recién nacido y contestar las preguntas que ustedes tengan"
Usar lenguaje no técnico	Hacer comprensible el lenguaje médico
Usar herramientas alternativas para reforzar la información entregada	Información escrita (folletos) Fotos o dibujos Grabaciones de audio y videos Recomendar sitios de Internet
Adaptar el contenido y organizar la información a los padres	Permitir a los padres reflexionar acerca de la información Chequear frecuentemente la compresión de los padres preguntándoles brevemente qué es lo que ellos entienden
Construir una relación colaborativa	Mostrar empatía y respeto Estar disponible para futuras conversaciones

El hospitalizar a un hijo RN es una mala noticia para sus padres, entendida como un conflicto entre las expectativas que ellos tenían y la realidad que se les presenta. La entrega de malas noticias es una de las tareas de la comunicación más compleja para el equipo de salud, puesto que se requiere, además de las habilidades verbales, de otras como: responder y contener la reacción emocional de la madre/padre, manejar el estrés personal y cómo dar esperanzas cuando la situación es poco prometedora. Además, supone involucrar a los padres en el proceso de toma de decisiones y eventualmente incluir a otros miembros de la familia.

Durante todo el período en que un RN se mantiene hospitalizado en un UCIN, múltiples variables pueden dificultar el que exista una **comunicación efectiva**. Algunas variables que inciden en la comunicación son: expectativas, conocimiento previo de la temática, estado emocional, historia personal, apoyo socioemocional, redes sociales disponibles, nivel educacional, cultura, entre otros. Una comunicación poco efectiva entre el profesional de la salud y los padres puede llevar a estrés o incluso a un aumento de la ansiedad y depresión en estos últimos. Algunas formas poco efectivas de consolar así como la inadecuada entrega de información, han demostrado un incremento en la ansiedad de los padres. Algunas estrategias pueden facilitar la **efectividad en la comunicación** en el contexto de una UICN. Kim y Basir (2014) entregan algunas claves con este objetivo (Tabla 75-1).

Cabe hacer énfasis que la comunicación efectiva pasa no solo por la relación médico paciente sino también implica que el contexto institucional valore y priorice la comunicación como parte de la cultura organizacional. A su vez, otorgue entrenamiento a los profesionales de la salud en habilidades comunicacionales y provea de espacios físicos adecuados.

Por último, no debemos olvidar que la esperanza es importante para los padres de un RN que padece de una condición médica difícil o un cambio en la condición del RN.. Al momento del diagnóstico de una enfermedad compleja, el médico y el equipo de salud, pueden ayudar a mantener la esperanza en los padres entendida como **lo que es realista esperar**. Esto es compatible con la obligación del médico de decir la verdad y puede ayudar sustancialmente a la familia a la adaptación con la realidad. Lograr una comunicación clara, contenedora y empática es una tarea primordial, pues promueve la salud mental de los padres y favorece el cuidado del equipo de salud.

BIBLIOGRAFÍA

Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E. Patterns of attachment: a psychological study of the strange situation. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1978.

Alkozei A, McMahon E, Lahav A. Stress levels and depressive symptoms in NICU mothers in the early postpartum period. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 30:1-6.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5ª ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

Benzies KM, Magill-Evans JE, Hayden KA, Ballantyne M. Key components of early intervention programs for preterm infants and their parents: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 2013; 13 Suppl 1:S10.

Bowlby J. A secure base: Clinical applications of attachment theory. London: Routledge & Keagan Paul, 1988.

Cleveland.L. Parenting in the neonatal intensive care unit. JOGNN 2008; 37:666-91.

Crittenden P. CARE-Index para Infantes (Nacimiento-15 meses). Manual de Codificación. Family Relations Institute, Miami, USA, 2005.

Forcada-Guex M, Pierrehumbert B, Borghini A *et al.* (2006). Early dyadic patterns of mother–infant interactions and outcomes of prematurity at 18 months. Pediatrics 118(1):e107-e114.

Gooding JS, Cooper LG, Blaine AI *et al.* Family support and family-centered care in the neonatal intensive care unit: origins, advances, impact. Semin Perinatol 2011; 35:20-28.

Hoffenkamp, HN, Tooten A, Hall RA *et al.* The impact of premature childbirth on parental bonding. Evolutionary psychology 2012; 10(3):542-61.

Huhtala M, Korja R, Lehtonen L *et al.* Associations between parental psychological well-being and socio-emotional development in 5 year old preterm children. Early Hum Dev 2014; 90:119-24.

Larguia M, González MA, Solana C *et al.* Maternidad Segura y Centrada en la Familia. Conceptualización e implementación del modelo. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), 2011.

Muller-Nix C, Forcada-Guex M, Pierrehumbert B *et al.* Prematurity, maternal stress and mother-child interactions. Early Human Develop 2004; 79(2):145-58.

Kim UO, Basir MA. Informing and educating parents about the risks and outcomes of prematurity. Clin Perinatol 2014; 41(4):979-91. (Review).

Korja R, Latva R, Lehtonen L. The effects of preterm birth on mother-infant interaction and attachment during the infant's first two years. Acta Obstet Gynecol Scandinavica 2012; 91(2):164-73.

Shimizu A, Mori A. Maternal perceptions of family-centred support and their associations with the mother-nurse relationship in the neonatal intensive care unit. Clin Nurs 2018; 7(7-8):e1589-e1599.

Treyvaud K, Anderson VA, Howard K *et al.* Parenting behavior is associated with the early neurobehavioral development of very preterm children. Pediatrics 2009; 123(2):555-61.

Treyvaud K, Doyle LW, Lee KJ *et al.* Family functioning, burden and parenting stress 2 years after very preterm birth. Early Hum Dev 2011; 87:427-31.

Wormald F, Tapia JL, Torres G *et al;* Neocosur Neonatal Network (Red Neonatal Neocosur). Stress in parents of very low birth weight preterm infants hospitalized in neonatal intensive care units. A multicenter study. Arch Argent Pediatr 2015; 113(4):303-09.

ESTUDIO POR IMÁGENES

C. García B.

76

Sería imposible cubrir todas las patologías del recién nacido (RN) y el rol de los métodos de imágenes en cada una de ellas en este capítulo, en que solo se discutirán algunas de las condiciones clínicas más relevantes y sus causas más frecuentes. Los métodos de imágenes por lo demás serán también mencionados en otros capítulos de este libro. Como concepto general, si bien no se han demostrado categóricamente efectos nocivos en personas expuestas a bajas dosis de radiación, como es el caso de la radiación diagnóstica, deben extremarse las medidas de precaución para prevenir sus riesgos. Deben hacerse solo los exámenes necesarios, usar el equipamiento adecuado, evitar exposiciones repetidas, proteger las gónadas cuando es posible y preferir técnicas diagnósticas que no utilizan radiación ionizante si las condiciones lo permiten.

RN CON DIFICULTAD RESPIRATORIA DE MANEJO MÉDICO

El estudio radiológico tiene un papel fundamental en el diagnóstico diferencial del RN con dificultad respiratoria. La correlación clínico-radiológica es básica para una adecuada interpretación de los hallazgos radiológicos, ya que con frecuencia las alteraciones radiológicas pueden ser similares en distintas patologías. El estudio fundamental es la radiografía (Rx) de tórax, que debe incluir proyección anteroposterior (AP) y lateral, ambas obtenidas con el paciente en decúbito dorsal, esta última con rayo horizontal, lo que permite no movilizar al paciente. Esto es especialmente importante en aquellos RN que están en Unidades de Cuidados Intensivos, muchos de ellos con ventilación mecánica. La primera Rx debe incluir proyecciones AP y lateral y en los controles generalmente es suficiente con proyección AP. Es importante evaluar el grado de inspiración con que ha sido obtenida la Rx, ya que un examen en espiración puede simular enfermedad pulmonar, cardiomegalia o edema pulmonar. Con una adecuada inspiración, normalmente se visualizan 8 a 9 espacios intercostales posteriores en una Rx de pulmón neonatal normal. También debe considerarse la presencia normal del timo, que en el RN puede ser prominente y simular cardiomegalia o una masa mediastínica.

Enfermedad de membrana hialina (enfermedad por déficit de surfactante)

Se han observado cambios en el aspecto radiológico de la enfermedad de membrana hialina (EMH), después de la introducción de nuevas alternativas terapéuticas, en especial el uso de surfactante artificial y además por la mayor sobrevida de RNPT extremos. En esta enfermedad, la Rx de tórax muestra los pulmones hipoventilados, lo que constituye un signo muy importante para diferenciarla de otras patologías. Además, existen sombras pulmonares que pueden ir desde un patrón reticular o nodular fino difuso hasta una opacificación difusa de ambos pulmones, a veces con broncograma aéreo (Figura 76-1A). El uso de surfactante artificial produce una rápida e importante mejoría en la aireación pulmonar, con disminución en las sombras pulmonares y aumento en el volumen pulmonar. La distribución del surfactante puede ser asimétrica y determinar una mayor mejoría de un pulmón con respecto al otro o áreas de diferente aireación dentro de un mismo pulmón (Figura 76-1B). En el RNPT y de muy bajo peso, las manifestaciones radiológicas pueden ser diferentes; es común que las alteraciones aparezcan en forma más tardía y pueden presentar un patrón nodular más grueso y de distribución irregular. El diagnóstico diferencial debe incluir fundamentalmente neumonía y edema pulmonar.

Taquipnea neonatal transitoria

Los hallazgos radiológicos pueden ser relativamente característicos y consisten en hiperinsuflación pulmonar bilateral y sombras pulmonares bilaterales, de distribución generalmente central, si bien pueden ser difusas (Figura 76-2). La hiperinsuflación pulmonar permite diferenciar esta patología de la EMH. Inicialmente, puede haber áreas de compromiso alveolar y posteriormente solo intersticial. También puede existir derrame pleural, generalmente de pequeña cuantía. El sello diagnóstico es la rápida resolución de las alteraciones radiológicas, junto con resolución de las manifestaciones clínicas. El diagnóstico diferencial desde el punto de vista radiológico debe incluir edema pulmonar, aspiración meconial y neumonía.

Figura 76-1. Enfermedad de membrana hialina. (A) Rx de tórax AP muestra pulmones hipoventilados con sombras difusas y broncograma aéreo. Nótese tubo endotraqueal en bronquio fuente derecho (flecha); (B) luego de administrar surfactante artificial a través del tubo endotraqueal, hay mejoría en la aireación del pulmón derecho, no así del izquierdo, por distribución asimétrica.

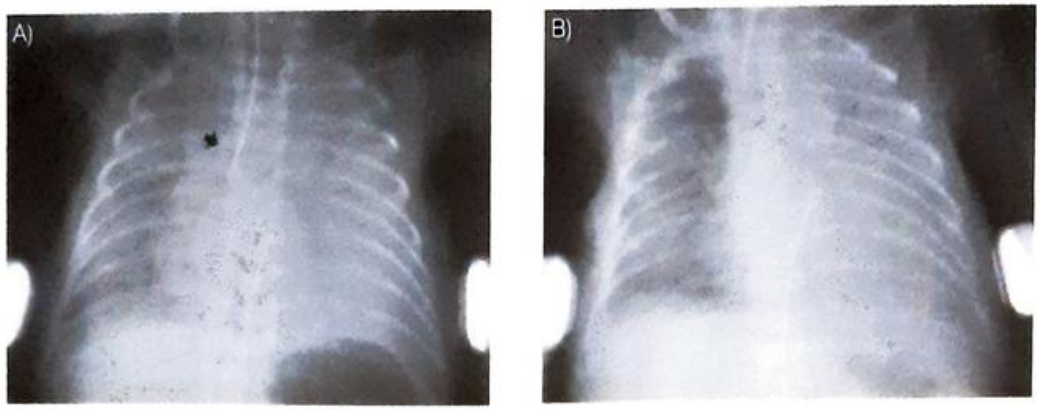


Figura 76-2. Taquipnea transitoria. Rx de tórax AP (A) y lateral (B) muestran sombras lineales en las regiones centrales de ambos pulmones y moderada hiperinsuflación pulmonar. Hay, además, pequeño derrame pleural marginal derecho y en las cisuras interlobares (flechas).

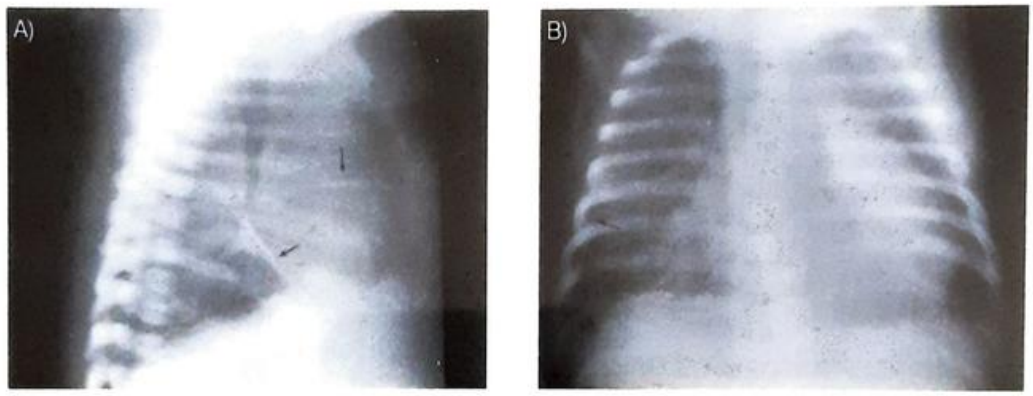
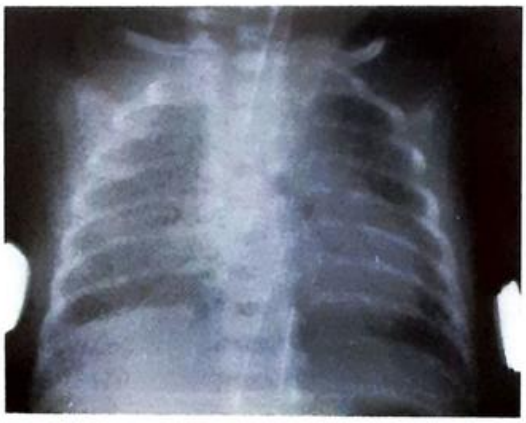


Figura 76-3. Neumonía neonatal por infección por *Streptococcus* β-hemolítico. Rx de tórax muestra sombras nodulares finas difusas en ambos pulmones; el aspecto es similar a una membrana hialina.



Neumonía neonatal

No existe un patrón radiológico específico de neumonía en el RN y los hallazgos son muy variados. Generalmente, las alteraciones comprometen ambos pulmones en grado variable y pueden simular una EMH, aunque con un patrón más grueso y con mayor expansión pulmonar (Figura 76-3). Las sombras pueden ser también finas, nodulares, difusas y puede existir además derrame pleural. Las sombras pueden ser hiliares y perihiliares, múltiples o difusas, parcialmente confluentes, nodulares pequeñas o reticulonodulares. Con menor frecuencia puede manifestarse como una opacidad pulmonar difusa o como sombras tenues basales bilaterales. El compromiso solo de un lóbulo es muy raro. Una característica que apoya el diagnóstico de neumonía neonatal es el empeoramiento progresivo de las alteraciones radiológicas, pudiendo llegar a una consolidación pulmonar difusa bilateral. La presencia de derrame pleural también apoya el diagnóstico y prácticamente nunca está presente en la EMH, excepto cuando esta se asocia con complicaciones como edema pulmonar o sobreinfección.

Figura 76-4. Aspiración meconial. Rx de tórax AP (A) y lateral (B) muestra los pulmones hiperinsuflados con abundantes sombras nodulares gruesas, confluentes, difusas y bilaterales.

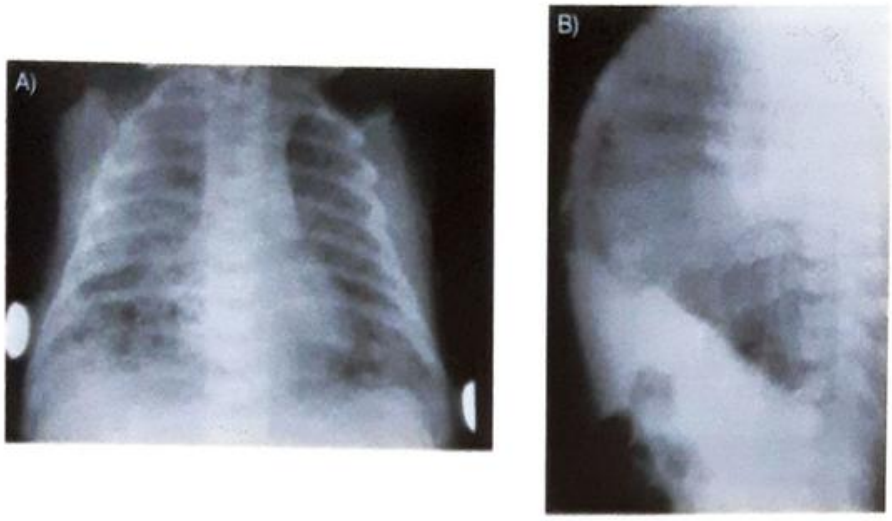
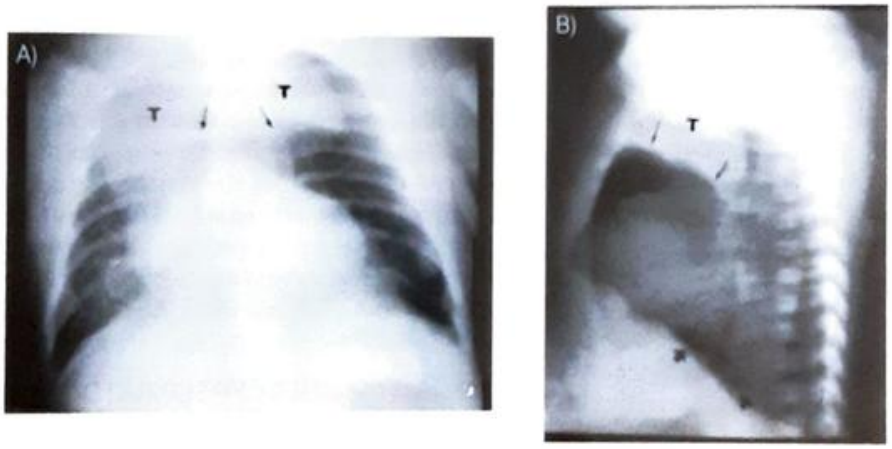


Figura 76-5. Neumotórax y neumomediastino. Rx de tórax AP (A) y lateral (B) muestran neumomediastino (flechas pequeñas) que determina elevación del timo (T). Existe también un neumotórax basal izquierdo que es más evidente en la proyección lateral (cabezas de flecha).



Puede haber formación de **neumatocele** en el transcurso de la enfermedad. Las características radiológicas no permiten diferenciar neumonías de causa bacteriana de aquellas de causa viral.

Síndrome de aspiración meconial

Los hallazgos radiológicos pueden ser variables según la cantidad y el espesor del meconio en el líquido amniótico aspirado. En casos leves la Rx de tórax puede ser prácticamente normal. En casos graves puede mostrar extensas alteraciones, relativamente características, incluyendo hiperinsuflación pulmonar, sombras nodulares gruesas y múltiples en ambos pulmones (Figura 76-4). También puede existir derrame pleural y engrosamiento de las cisuras interlobares. La hiperinsuflación pulmonar es secundaria a impactación de meconio en bronquios periféricos, lo que junto con la terapia ventilatoria puede desencadenar ruptura alveolar, con neumotórax y/o neumomediastino. La resolución radiológica puede ser rápida o más tardía. En caso de sobreinfección pulmonar las alteraciones tienden a persistir o a empeorar. La hipertensión pulmonar como complicación, no se acompaña de cambios evidentes en la Rx.

Neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar

La ventilación mecánica con presión positiva puede producir barotrauma y causar edema intersticial-alveolar, rotura alveolar y neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar y con menor frecuencia neumopericardio. A diferencia del neumotórax, el neumomediastino característicamente determina elevación del timo, lo que puede ser más evidente en la proyección lateral (Figura 76-5). El enfisema

Figura 76-6. Enfisema intersticial pulmonar. Rx de tórax AP en un RN con membrana hialina muestra aumento de tamaño del pulmón izquierdo, con múltiples imágenes aéreas en su interior. Hay, además, sombras difusas del pulmón derecho compatibles con membrana hialina.

intersticial pulmonar aparece como pequeñas burbujas de aire o imágenes aéreas que disecan el pulmón siguiendo los trayectos bronquiales y vasculares. Puede ser unilateral (Figura 76-6) o comprometer solo parte de un pulmón y puede evolucionar a la formación de bulas. Neumotórax y neumomediastino también pueden ocurrir en forma espontánea o ser secundarios a maniobras de resucitación.

Displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica

Las alteraciones radiológicas compatibles aparecen tardíamente, alrededor de la 3ª a 4ª semana de vida. La progresión radiológica característica descrita originalmente por Northway en 1967 es muy rara de observar en la actualidad. Los hallazgos más frecuentes consisten en sombras pulmonares persistentes, sin evidencias clínicas de infección o edema pulmonar. Las sombras pueden ser densas, a veces lineales finas y representan áreas de atelectasia, fibrosis y lesiones cicatriciales, alternando con zonas de mayor transparencia por hiperinsuflación pulmonar. Puede existir aumento en las sombras pulmonares en caso de agregarse edema pulmonar o sobreinfección (Capítulo 34: *Displasia broncopulmonar*).

El diagnóstico diferencial debe incluir fundamentalmente neumonía y edema pulmonar. En el seguimiento, las alteraciones radiológicas son muy variables dependiendo del grado de severidad y generalmente es suficiente con Rx de tórax. En algunos casos específicos, en especial en las formas más graves, puede ser de utilidad complementar con tomografía computada (TC) con baja dosis de radiación, para una mejor evaluación de la extensión de la enfermedad.

Quilotórax

Es la causa más frecuente de derrame pleural en el recién nacido y puede ser congénito o adquirido. La mayor parte de los quilotórax congénitos son idiopáticos, mientras que los adquiridos se presentan generalmente como complicación

Figura 76-7. Hernia diafragmática congénita tipo Bochdalek. Rx de tórax AP, obtenida precozmente, muestra opacificación del hemitórax izquierdo, con desplazamiento del mediastino hacia la derecha. Hay gas en el estómago, no así en el resto del intestino.

de una cirugía torácica, en especial cirugía cardíaca. En la mayoría de los casos es unilateral y la Rx de tórax muestra opacificación parcial o total del hemitórax comprometido, que se puede acompañar de efecto de masa y desplazamiento del corazón y del mediastino hacia el lado contrario (Capítulo 29: *Ruptura alveolar y quilotórax*). La US de tórax permite confirmar el diagnóstico de derrame pleural, sin eco sin tabiques en su interior.

RN CON DIFICULTAD RESPIRATORIA DE MANEJO QUIRÚRGICO

Hernia diafragmática congénita

Ocurre con mayor frecuencia al lado izquierdo, secundaria a un defecto posterolateral del diafragma de ese lado (Bochdalek). Inicialmente, la Rx de tórax y abdomen puede mostrar ausencia de gas en el abdomen y opacidad del hemitórax comprometido, por la presencia de asas intestinales herniadas, sin aire en su interior, con efecto de masa y desplazamiento del mediastino (Figura 76-7). En ese momento, puede confundirse con derrame pleural (quilotórax) u otras masas congénitas del tórax, incluyendo malformación congénita de la vía aérea pulmonar (malformación adenomatoidea quística) y secuestro pulmonar. En estos casos, no es necesario usar medio de contraste para opacificar el intestino, basta con introducir una sonda nasogástrica y obtener una nueva Rx, con lo que se podrá confirmar el diagnóstico si el estómago está herniado dentro del tórax. También se pueden inyectar 10 a 15 mL de aire a través de la sonda, con lo que se facilita más aún el diagnóstico. Sin

Figura 76-8. Hernia diafragmática. En un control 4 h más tarde se observan múltiples asas de intestino con aire en el hemitórax izquierdo.

embargo, la mayoría de los pacientes presenta aire precozmente en el intestino al momento de obtener la Rx, lo que determina la imagen característica (Figura 76-8). La falta de aire en el abdomen en Rx más tardías es un signo que apoya el diagnóstico.

Hiperinsuflación pulmonar congénita (enfisema lobar congénito)

Antes llamado enfisema lobar congénito, compromete con mayor frecuencia uno de los lóbulos superiores o el lóbulo medio derecho. La Rx de tórax es en la mayor parte de los casos característica y muestra hiperinsuflación del lóbulo comprometido, con desplazamiento del mediastino hacia el lado contralateral y a veces atelectasia del resto del pulmón ipsilateral (Capítulo 36: *Malformaciones broncopulmonares y alteraciones de la vía aérea*). La TC de tórax confirma el diagnóstico. El lóbulo comprometido puede aparecer inicialmente opaco por retención transitoria de líquido, pero más tarde adquiere el aspecto típico.

Malformación congénita de la vía aérea pulmonar (malformación adenomatoidea quística)

Antes llamada malformación adenomatoidea quística, esta anomalía es poco frecuente y los hallazgos radiológicos son variables, dependiendo del tamaño y del tipo de la lesión. Con mayor frecuencia aparece como una masa de tamaño variable, con áreas quísticas. También puede presentarse como una opacidad homogénea o como una imagen aérea que puede simular neumotórax o enfisema lobar congénito.

De acuerdo con esto y según Stocker, se clasificaron inicialmente de la siguiente manera. Tipo I: presencia de quistes mayores de 2 cm de diámetro; tipo II: presencia de quistes menores de 2 cm; y tipo III: lesión predominantemente sólida. En general, determina un efecto de masa variable con desplazamiento del mediastino. Posteriormente, Stocker agregó dos nuevos subtipos. Tipo O: compromiso desde el árbol traqueobronquial hacia distal, de aspecto sólido, incompatible con la vida y el tipo IV: de origen acinar distal, con aspecto quístico y quistes periféricos grandes (> 10 cm).

La TC de tórax es de gran utilidad en el diagnóstico y muestra la extensión del compromiso pulmonar y el carácter quístico de la lesión (Capítulo 36: *Malformaciones broncopulmonares y alteraciones de la vía aérea*).

RN CON DISTENSIÓN ABDOMINAL Y SANGRAMIENTO RECTAL

Enterocolitis necrotizante

Los estudios de imágenes son fundamentales en el diagnóstico y seguimiento de la progresión de la enterocolitis necrotizante (ECN) del RN, así como en la detección de sus complicaciones precoces y tardías. La Rx simple de abdomen es el método de imágenes más usado en el diagnóstico de ECN y puede ser positiva, negativa o bien equívoca o no concluyente. Como mínimo debe efectuarse una proyección anteroposterior y otra lateral, con el paciente en decúbito dorsal y con rayo horizontal, lo que permite efectuar el examen sin movilizar al paciente. La proyección lateral permite pesquisar gas libre intraperitoneal y niveles líquidos. Los controles radiológicos una vez diagnosticada la enfermedad pueden inicialmente hacerse cada 6 h y, posteriormente, cada 12 a 24 h según evolución clínica.

El hallazgo de distensión de asas intestinales es un hallazgo precoz, pero desgraciadamente poco específico y es secundario al íleo que frecuentemente acompaña a esta enfermedad. El engrosamiento de la pared intestinal es también inespecífico y especialmente subjetivo. La neumatosis intestinal y la presencia de gas en la vena porta son signos prácticamente diagnósticos de ECN (Figura 76-9). La neumatosis puede aparecer como pequeñas burbujas adyacentes al lumen intestinal o adoptar una configuración lineal. Puede ser localizada o difusa y puede comprometer desde el estómago

Figura 76-9. Enterocolitis necrotizante. Rx de abdomen AP muestra extensa neumatosis intestinal y gas en la vena porta (flechas pequeñas); hay también gas en el conducto venoso (cabeza de flecha)

hasta el recto, si bien los segmentos más frecuentemente comprometidos son el íleon distal y el colon. El contenido intestinal mezclado con gas puede simular neumatosis intestinal y, en estos casos, la correlación clínica es fundamental. También la grasa preperitoneal que se proyecta normalmente en las paredes laterales del abdomen en la proyección AP puede simular neumatosis intestinal.

La complicación más frecuente es la perforación intestinal, que se manifiesta por neumoperitoneo en la Rx. Esta complicación debe ser buscada en la Rx AP de abdomen y en especial en la proyección lateral con rayo horizontal, considerando que el gas libre se acumula en la cara anterior del abdomen cuando el niño está en decúbito dorsal (Figura 76-10). El hallazgo de un asa intestinal dilatada y fija puede traducir isquemia intestinal grave y perforación inminente. Como complicación tardía de la enfermedad, puede existir estenosis intestinal, que con mayor frecuencia compromete el colon.

La ultrasonografía (US) abdominal puede aportar información adicional en el diagnóstico, en especial en aquellos casos en que clínicamente se sospecha ECN y la Rx de abdomen no es concluyente. Al igual que la Rx simple de abdomen, puede demostrar neumatosis intestinal, gas en la vena porta y eventualmente neumoperitoneo cuando este se localiza anterior al hígado. Las mayores ventajas de la US son que puede detectar líquido libre intraperitoneal y determinar el grosor y perfusión de la pared intestinal en el estudio Doppler. La ausencia del flujo vascular de la pared intestinal es un signo altamente sugerente de intestino no viable. También puede detectar líquido libre o colecciones líquidas intraperitoneales.

RN CON SOSPECHA CLÍNICA DE ATRESIA ESOFÁGICA

En la forma más frecuente, asociada con fístula traqueoesofágica del esófago distal, las Rx de tórax y abdomen son generalmente diagnósticas cuando se correlacionan con los hallazgos clínicos. En la mayoría de los casos no es necesario utilizar medio de contraste y la Rx muestra distensión del esófago proximal con aire y meteorismo normal del intestino (Figura 76-11).

En casos de atresia esofágica sin fístula traqueoesofágica, se verá también distensión con aire del esófago proximal, sin gas intestinal en el abdomen.

RN CON VÓMITOS

Malrotación intestinal

El síntoma que debe alertar al clínico de esta posibilidad es la presencia de vómitos biliosos. Ante esta sospecha, los RN deben ser estudiados rápidamente para descartar una malrotación intestinal y así evitar complicaciones graves, que pueden ser fatales. El método diagnóstico más sencillo y de elección es un estudio contrastado de estómago y duodeno, en que solo es necesaria una pequeña cantidad de contraste por vía oral o por una sonda nasogástrica para demostrar la posición del ligamento de Treitz, normalmente a izquierda de la línea media y por detrás del estómago. En casos de malrotación intestinal, este se encuentra en la línea media, en posición más baja o al lado derecho. En caso de duda, se pueden efectuar controles tardíos para determinar la posición del ciego, normalmente en el cuadrante inferior

Figura 76-10. Enterocolitis necrotizante. Perforación intestinal y neumoperitoneo. Rx de abdomen AP (A) y lateral con rayo horizontal (B) muestra extenso neumoperitoneo (N). Las flechas pequeñas muestran neumatosis intestinal y aire libre entre las asas de intestino

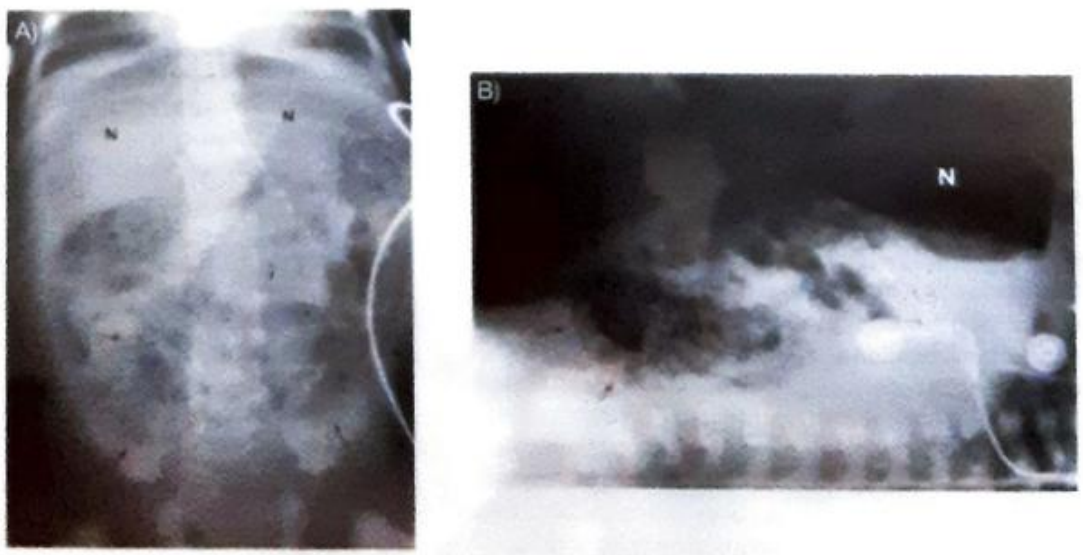


Figura 76-11. Atresia esofágica y fístula traqueoesofágica. Rx toracoabdominal AP (A) y lateral (B) muestra el esófago proximal distendido con aire (cabezas de flecha) y gas en algunas asas de intestino.

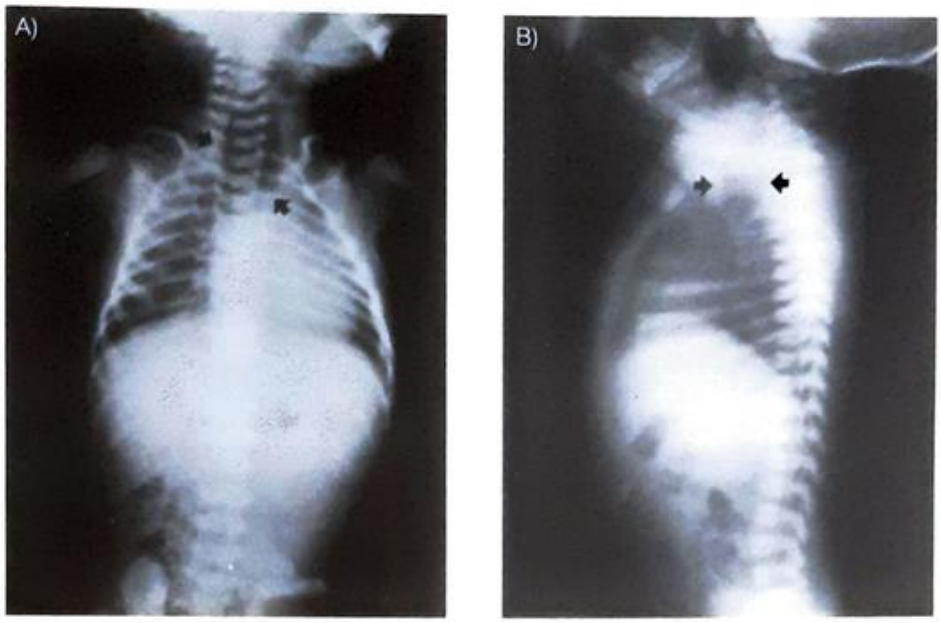


Figura 76-12. Atresia duodenal. Rx de abdomen AP en decúbito dorsal muestra una doble burbuja en el hemiabdomen superior, por la presencia de aire y líquido en estómago (E) y duodeno proximal (D).

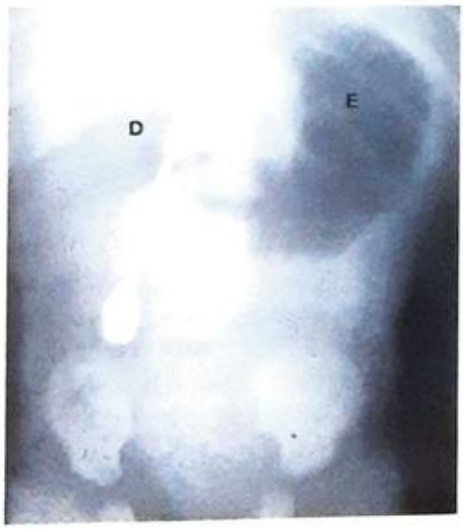
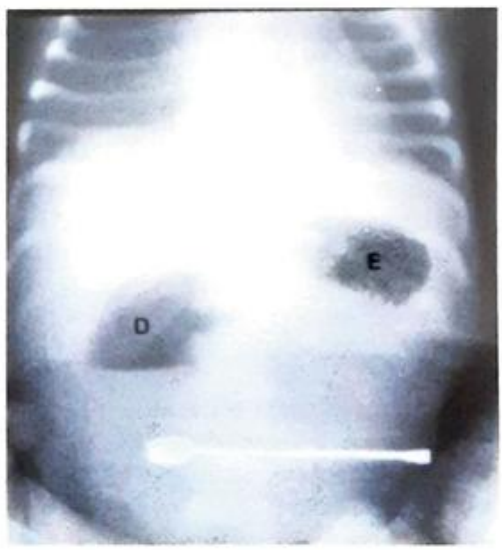


Figura 76-13. Atresia duodenal. Rx de abdomen AP en posición vertical.



derecho del abdomen. La US es también de utilidad y puede ser diagnóstica de malrotación cuando demuestra alteración en la posición de los vasos mesentéricos superiores con o sin vólvulo intestinal. Esta patología intestinal se presenta con frecuencia como un desafío diagnóstico para el clínico y para el radiólogo.

Obstrucción duodenal

En casos de atresia duodenal, en que la obstrucción es completa, la Rx simple de abdomen muestra la imagen característica de "doble burbuja", que representa el estómago y el duodeno distendidos con un nivel hidroaéreo en su interior (Figuras 76-12 y 76-13). No es necesario utilizar medio de contraste para el diagnóstico. Si no hay suficiente aire en el estómago se puede inyectar a través de una sonda.

Una obstrucción duodenal incompleta como puede ocurrir en casos de estenosis duodenal secundaria a un diafragma duodenal y páncreas anular o malrotación intestinal. En estos casos puede observarse distensión del duodeno hasta el nivel de la estenosis, con gas en el intestino delgado.

RN CON DIFICULTAD EN LA DEFECACIÓN

Este puede ser un síntoma alarmante a esta edad y su etiología debe ser rápidamente establecida, en especial para descartar una obstrucción intestinal congénita, como una atresia intestinal y descartar complicaciones que pueden ser graves. Otra posibilidad a descartar es la enfermedad de Hirschsprung.

El estudio de imágenes generalmente empieza con una Rx simple de abdomen en proyecciones AP y lateral con rayo horizontal, donde puede verse dilatación intestinal de asas intestinales con gas, hallazgo inespecífico. La ausencia de gas en el recto no tiene valor diagnóstico y puede verse en niños normales.

El enema de colon con medio de contraste hidrosoluble puede confirmar el diagnóstico de Enfermedad de Hirschsprung en alrededor del 75% de los pacientes con esta patología. Fundamentalmente, muestra la llamada zona de transición, que representa el límite entre el colon normalmente inervado, dilatado y proximal al segmento agangliónico de menor calibre y se localiza con mayor frecuencia en la región rectosigmoidea. Este examen también puede ser diagnostico en otras causas de estitiquez del RN, como atresia de colon, íleo meconial, síndrome del tapón meconial y síndrome del colon izquierdo hipoplásico.

RN CON MASA ABDOMINAL

El método diagnóstico de elección en estos pacientes es la US abdominal, que permite determinar con un alto grado de certeza el origen de la masa y muchas veces también su etiología. En aquellas masas de causa tumoral, la TC de abdomen es un complemento de la US y permite una mejor caracterización anatómica de la lesión, como estudio preoperatorio. Las masas abdominales del RN son frecuentemente benignas y de origen renal y las más comunes son hidronefrosis, con mayor frecuencia secundaria a estenosis de la unión ureteropiélica y displasia renal multiquística.

RN CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA

El diagnóstico de cardiopatía congénita se basa en los hallazgos clínicos, la Rx de tórax, la ecocardiografía y a veces el cateterismo cardíaco y angiografía. La Rx de tórax alcanza un buen rendimiento diagnóstico cuando se correlaciona con los hallazgos clínicos. El examen debe incluir proyecciones anteroposterior, lateral, debe evaluarse sistemáticamente el tamaño del corazón, la vascularización pulmonar, la aorta torácica y la posición de su cayado, venas sistémicas (venas cava superior e inferior, vena ácigos), vía aérea, árbol bronquial, *situs* cardíaco y abdominal y el esqueleto.

Una forma práctica de obtener una aproximación diagnóstica con el estudio radiológico de tórax es dividir las cardiopatías en cianóticas y no cianóticas y luego subdividirlas según si la vascularización pulmonar es normal, está aumentada o disminuida. Así, dentro de las cardiopatías no cianóticas que muestran una circulación pulmonar aumentada en la Rx se incluyen comunicación interventricular (Figura 76-14),

Figura 76-14. Rx de tórax AP en un paciente no cianótico con CIV. El corazón está aumentado de tamaño y hay aumento en la vascularización pulmonar bilateral

Figura 76-15. Rx de tórax AP en un RN cianótico con atresia pulmonar y *septum* interventricular intacto. Nótese cardiomegalia y disminución de la vascularización pulmonar bilateral

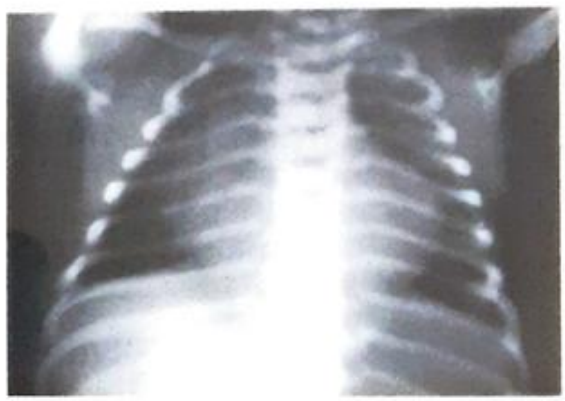
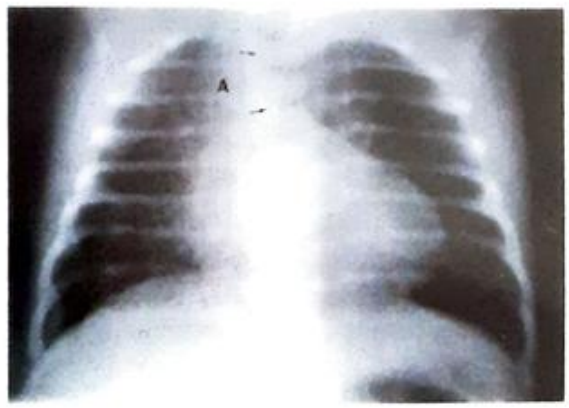


Figura 76-16. Rx de tórax AP en un RN cianótico con tetralogía de Fallot. El corazón está aumentado de tamaño, hay concavidad del tronco de la arteria pulmonar, disminución de la vascularización pulmonar y cayado aórtico a la derecha (A), que desplaza la tráquea hacia la izquierda (flechas).



comunicación interauricular, *ductus* arterioso persistente y canal auriculoventricular común. Dentro de las cardiopatías cianóticas con circulación pulmonar aumentada se incluyen transposición de las grandes arterias, drenaje venoso anómalo pulmonar total, tronco arterioso persistente, ventrículo único, doble tracto de salida de ventrículo derecho. Por otro lado, las cardiopatías asociadas con cianosis y circulación pulmonar disminuida más frecuentes incluyen atresia tricuspídea, atresia pulmonar (Figura 76-15), tetralogía de Fallot, enfermedad de Ebstein, ventrículo único con estenosis pulmonar y doble tracto de salida de ventrículo derecho con estenosis pulmonar.

La Rx de tórax permite determinar la posición del cayado aórtico, lo que es de utilidad diagnóstica en el caso de una cardiopatía congénita y se ve con mayor frecuencia en tronco arterioso persistente (30%) y tetralogía de Fallot (25%) (Figura 76-16). En la Rx el signo clave es la posición de la tráquea, la que normalmente presenta una impresión en un borde izquierdo por el cayado, que la desplaza hacia la derecha. Al estar el cayado aórtico a la derecha, la tráquea se encuentra en la línea media o desplazada en sentido contrario, hacia la izquierda.

Existe otro patrón que es el caracterizado por un aumento de la vascularización pulmonar, pero sin aumento en el calibre de los vasos pulmonares centrales, lo que ocurre por congestión pasiva o hipertensión venosa pulmonar, asociada generalmente con lesiones obstructivas del lado izquierdo del corazón o a miocardiopatías, con cardiomegalia de grado variable. Dentro de las cardiopatías que más presentan este patrón se incluyen síndrome de corazón izquierdo hipoplásico o hipoplasia de ventrículo izquierdo, coartación de la aorta, estenosis aórtica crítica, interrupción del arco aórtico y retorno venoso pulmonar anómalo total obstructivo.

RN CON HEMORRAGIA INTRACRANEANA O DAÑO CEREBRAL HIPÓXICO-ISQUÉMICO

Estudio por neuroimágenes

De acuerdo a las Normas de la Academia Americana de Neurología (2002), debería efectuarse ultrasonografía (US) cerebral de rutina en todo RN ≤ 30 semanas de edad gestacional, entre los 7 y 14 días de vida y ser repetida entre las 36 y 40 semanas de edad o corregida o posmenstrual. Esto permite detectar alteraciones como hemorragia intracraneana (HIC), leucomalacia periventricular y ventriculomegalia no obstructiva.

En el RNT con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), además de la US, puede utilizarse la TC cerebral sin contraste intravenoso para detectar áreas de hemorragia intracraneana no detectadas en la US. La TC también permite detectar hemorragia en RNT con historia de parto traumático, bajo hematocrito o coagulopatía. Si los hallazgos de la TC no son concluyentes en casos de EHI, debe efectuarse RM entre los días 2 y 8 de vida para precisar la localización y extensión del daño intraparenquimatoso. El patrón de alteraciones observadas en RM puede aportar información diagnóstica que permite predecir el pronóstico de las lesiones en estos pacientes. En especial, las lesiones detectadas en ganglios basales son indicativas de un mal pronóstico neurológico. La RM con técnica de difusión permite además detectar precozmente los cambios hipóxico-isquémicos.

Ultrasonografía (US) Doppler intracraneano

La US Doppler es un método no invasivo que permite evaluar la vascularización intracraneana (IC) y es de utilidad en algunas de las patologías IC del RN. El estudio permite demostrar la permeabilidad de las arterias y venas principales y obtener curvas espectrales que varían de acuerdo a los parámetros hemodinámicos y la presión IC.

Se ha utilizado en casos de hidrocefalia obstructiva, en especial, en aquellos casos en que hay rápido aumento en la presión IC, que determina compresión del parénquima encefálico y de las estructuras vasculares. En estos casos el Doppler puede permitir el diagnóstico precoz de hipertensión IC y evaluar la severidad de la hidrocefalia.

El parámetro más utilizado es el índice resistivo (IR) que corresponde a la velocidad del *peak* sistólico menos el *peak* diastólico y esto, a su vez, dividido por el *peak* sistólico (IR = S - D/S). En el RNT los valores normales son de 0,71 +/- 0,2 y en el RNPT 0,79 +/- 0,2.

El IR no es un parámetro confiable en la evaluación de la perfusión cerebral.

Una elevación del IR puede ser causada por una disminución de la velocidad del *peak* diastólico o un aumento de la velocidad del *peak* sistólico.

Una hidrocefalia masiva o rápidamente progresiva muestra disminución significativa de la velocidad de fin de sístole e importante aumento en el IR. En estos casos puede servir también en control de la terapia, después de punciones ventriculares repetidas o después de instalación de una derivación ventrículo-peritoneal.

También se ha utilizado como índice pronóstico en la encefalopatía hipóxico-isquémica del RNT. En estos casos un IR normal es un signo de buen pronóstico. Por otro lado, un IR disminuido puede ocurrir por disminución de la velocidad en diástole y es un signo de mal pronóstico.

Hemorragia intracraneana

La hemorragia intracraneana (HIC) se puede clasificar según su extensión, localización y en especial según si se extiende o no al parénquima encefálico. La clasificación más utilizada es la siguiente: Grado I: hemorragia subependimaria (HSE) (Figura 76-17); Grado II: HSE e intraventricular (HIV), sin ventriculomegalia; Grado III: HSE, HIV, con ventriculomegalia (Figura 76-18); y Grado IV: HSE, HIV e intraparenquimatosa (HIP) (Figura 76-19). Esta clasificación tiene significado pronóstico, si bien esto no siempre es aplicable. Es difícil determinar con US si la HIP es causada por extensión del HIV o por infarto hemorrágico de la sustancia blanca periventricular. La US tiene baja sensibilidad en la detección de hemorragia subaracnoidea y subdural y, en menor grado, de hemorragia de fosa posterior. La utilización de la fontanela anterior y escamosa, además de la fontanela anterior, aumentan

Figura 76-17. Hemorragia intracraneana bilateral grado I. US [illegible] (flechas). (B) Un corte sagital izquierdo muestra la zona de hemorragia subependimaria izquierda (flecha).

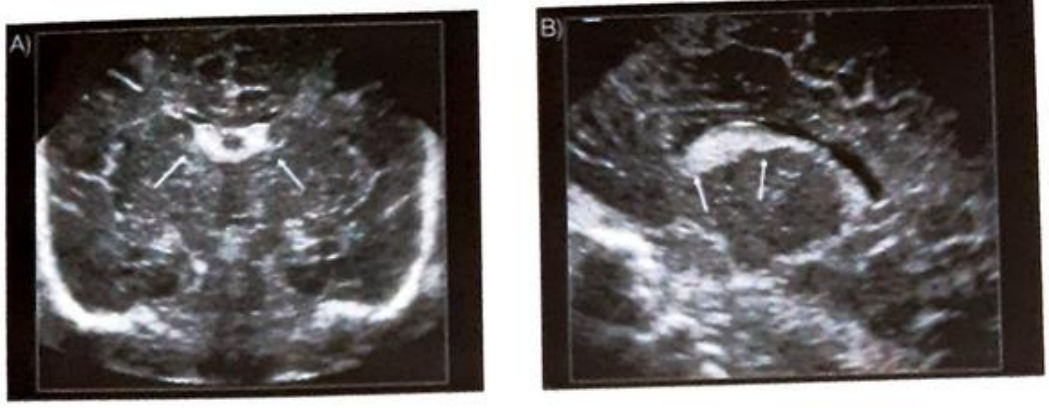


Figura 76-18. Hemorragia intracraneana grado III. US corte sagital muestra hemorragia intraventricular, con dilatación ventricular (flechas). T: tálamo.

el rendimiento diagnóstico de la US. En estos casos, la TC tiene mayor rendimiento. La US es el examen indicado para evaluar las eventuales secuelas de la HIC, como hidrocefalia y zonas de porencefalia; y en pacientes sintomáticos, con cambios en el examen neurológico, caídas no explicadas del hematocrito y episodios de bradicardia.

Daño hipóxico-isquémico

El daño hipóxico-isquémico (HI) puede causar una variedad de lesiones cerebrales, que varían según la edad gestacional. En el RNPT, lo más común es isquemia y/o infarto de la sustancia blanca periventricular, que puede dejar como secuela una leucomalacia periventricular (LPV). En la US, esto se manifiesta inicialmente como un aumento en la ecogenicidad periventricular en forma uni o bilateral que puede regresar, o más tarde pueden aparecer lesiones quísticas en el área comprometida, en caso de desarrollarse LPV (Figura 76-20). No siempre es posible diferenciar con certeza entre infarto isquémico y hemorrágico con la US, ya que ambos pueden presentar aspecto similar. Los cambios quísticos de la LPV se hacen evidentes por lo menos 2 semanas después de ocurrido el episodio isquémico. Los cambios tardíos consisten en la aparición de quistes y signos de atrofia cerebral.

Los RN y en especial los RNPT pueden tener normalmente una mayor ecogenicidad de la sustancia blanca periventricular y esto puede ser difícil de diferenciar de un daño hipóxico-isquémico con la US (Figura 76-21). En estos casos la RM presenta mayor sensibilidad y especificidad, en especial, cuando se utilizan secuencias de difusión (Figura 76-22). La TC es de menor utilidad y, en casos graves, puede mostrar el parénquima cerebral difusamente hipodenso, heterogéneo, con pérdida de la diferenciación entre corteza y sustancia blanca y signos de edema cerebral.

En el RNT puede existir isquemia y/o infarto multifocal o difuso, con compromiso cortical, de sustancia blanca, de núcleos basales, cerebelo y troncoencéfalo. En estos casos, la US puede mostrar el parénquima cerebral heterogéneo, con múltiples áreas de mayor ecogenicidad y disminución en el tamaño de los ventrículos, secundario a edema cerebral (Figura 76-23). En la etapa precoz, se observa la corteza ecogénica, pérdida de la interfase de los surcos cerebrales, ausencia de pulsaciones vasculares y ventrículos pequeños. En etapa tardía, se observa atrofia cerebral con ventriculomegalia y encefalomalacia quística.

Resonancia magnética (RM) fetal

La RM fetal es un examen complementario a la ultrasonografía (US), permite una excelente evaluación de la anatomía fetal y puede estar indicada en casos específicos. Esto, incluyendo aquellos casos en que las alteraciones de la US no están bien definidas y son importantes para la decisión terapéutica, para la preparación del parto o para informar a la familia sobre el pronóstico. Un ejemplo es el cálculo de volumen pulmonar fetal en casos de hernia diafragmática congénita (Figura76-24) o evaluación de la vía aérea superior en masas cervicales.

También está indicada en algunas anomalías del sistema nervioso central o en aquellas patologías que pueden ser eventualmente susceptibles de cirugía fetal en los Centros donde se realiza esta técnica, como es el caso de la disrafia espinal.

Figura 76-19. Hemorragia intracraneana grado IV. US en cortes coronal (A) y sagital izquierdo (B) muestran hemorragia intraventricular izquierda, con extensión intraparenquimatosa hacia la región frontoparietal del mismo lado (flechas)

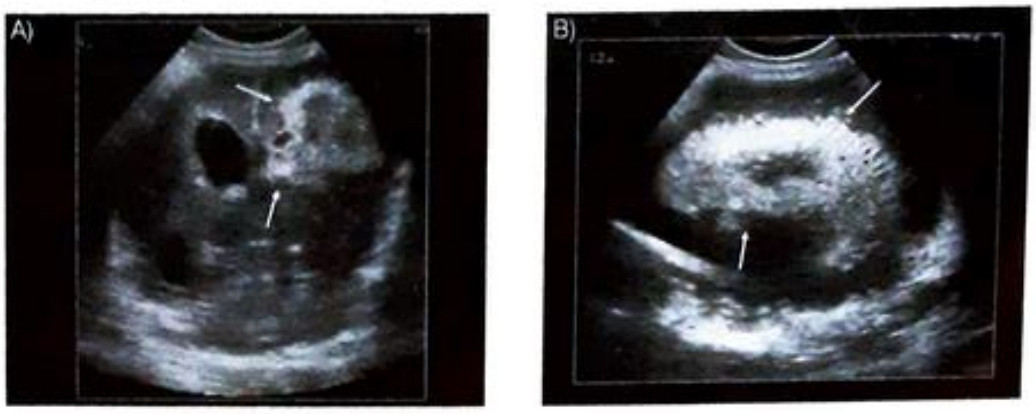


Figura 76-20. Leucomalacia periventricular. US encefálica en cortes coronal (A) y sagital (B) muestra múltiples imágenes quísticas en la sustancia blanca periventricular bilateral (flechas). T: tálamos, v: ventrículos laterales.

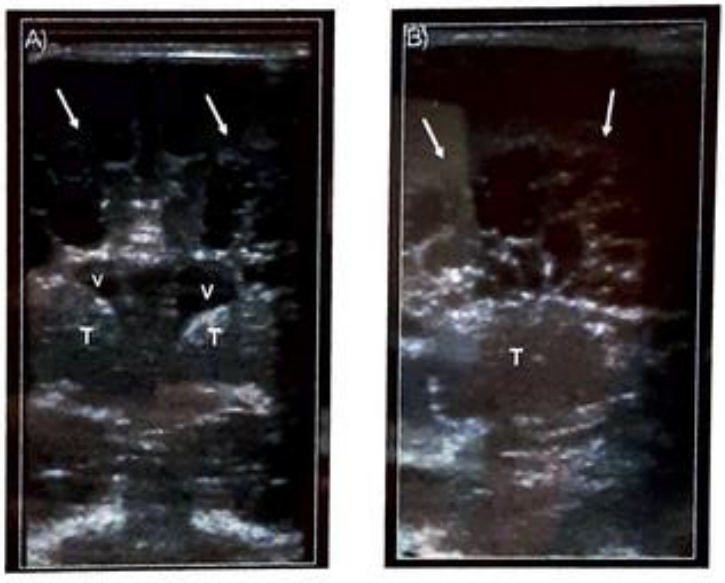


Figura 76-21. Daño hipóxico-isquémico en RNT. US en cortes coronal (A) y sagital (B) muestran el parénquima cerebral difusamente heterogéneo, con múltiples áreas de mayor ecogenicidad (flechas)

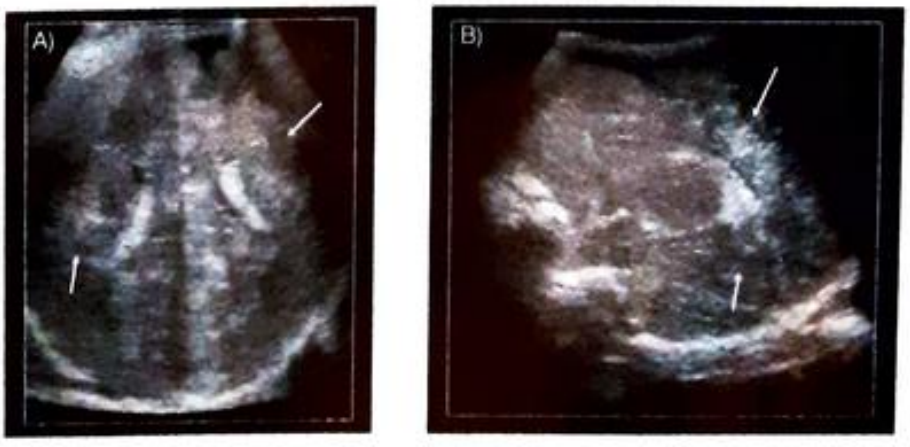


Figura 76-22. Daño hipóxico-isquémico. RM en cortes axiales y en secuencias de difusión muestra zonas hiperintensas en la cápsula interna (A) y en ambos tálamos (B), compatibles con infartos agudos (flechas).

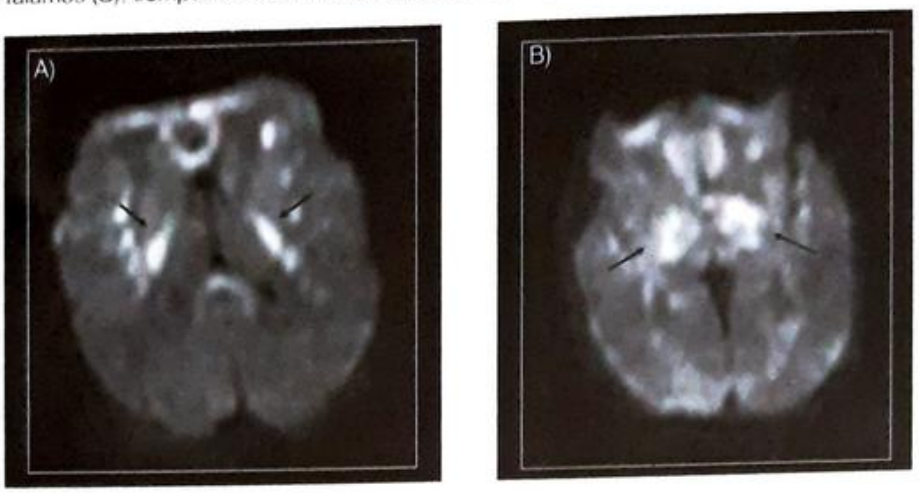


Figura 76-23. Encefalopatía hipóxico-isquémica grave en RNT. TC de cerebro sin contraste intravenoso muestra hipodensidad de la mayor parte del parénquima encefálico, con pérdida de la diferenciación entre corteza y sustancia blanca, y disminución del tamaño de los ventrículos, secundario a edema cerebral. Es también visible un hematoma subdural parietooccipital derecho (flechas).

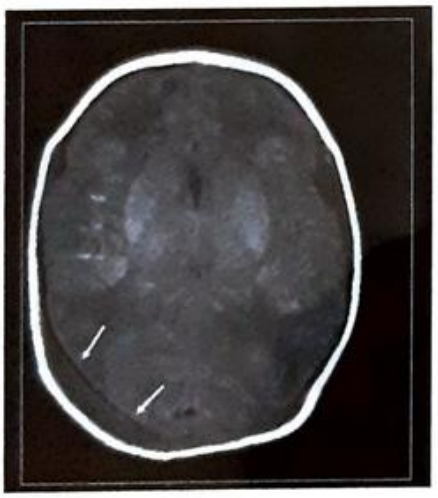
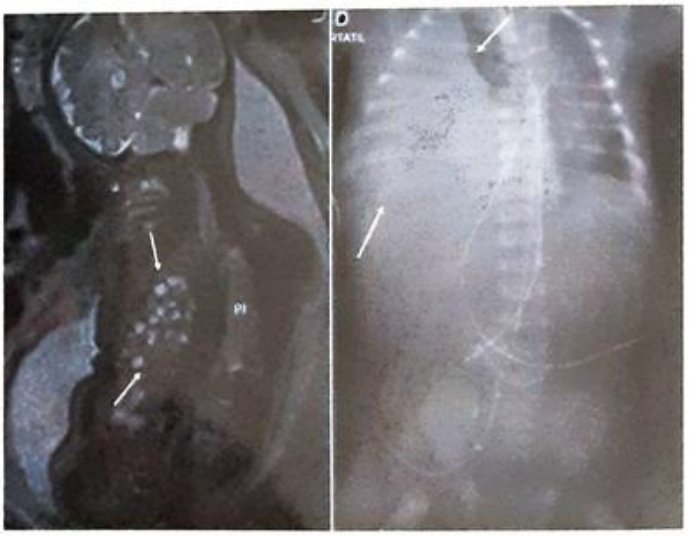


Figura 76-24. Hernia diafragmática congénita. A. RM fetal, corte coronal, muestra el hemitórax derecho ocupado por múltiples asas de intestino con líquido en su interior (flechas), y efecto de masa sobre el pulmón izquierdo (PI). B. Rx de tórax y abdomen AP en el primer día de vida muestra una opacidad de la mayor parte del hemitórax derecho, determinada por asas intestinales con líquido y por el hígado ascendido (flechas). El corazón y el mediastino están desplazados hacia la izquierda y hay efecto de masa sobre el pulmón de ese lado.



El radiólogo y el médico tratante deben evaluar la real necesidad del examen, luego de discutir cada caso en particular y de revisar los antecedentes previos. El examen debe hacerse sin sedación materna y sin uso de medio de contraste (Gadolinio). No se han demostrado en la literatura evidencias de efectos nocivos de la RM sobre el feto.

BIBLIOGRAFÍA

Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. Lung disease in premature neonates: Radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 2005; 25:1047-73.

Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. Radiol Clin North Am 1999; 37:1187-98.

Epelman M, Daneman A, Navarro OM *et al.* Necrotizing enterocolitis: Review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. Radiographics 2007; 2:285-305.

Epelman M, Daneman A, Kellenberger CJ *et al.* Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI. Pediatr Radiol 2010; 40:1640-50.

Faingold R, Daneman A, Tomlinson G *et al.* Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color Doppler US. Radiology 2005; 235:587-94.

García-Peña P, Coma A, Enríquez G. Congenital lung malformations: radiological findings and clues for differential diagnosis. Acta Radiol 2013; 54:1086-95.

Grant PE, Yu D. Acute injury to the immature brain with hypoxia with or without hypoperfusion. Radiol Clin North Am 2006; 44:63-77.

Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF *et al.* Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. Pediatrics 2006; 118:536-548.

Lee EY, Dorkin H, Vargas S. Congenital pulmonary malformations in pediatric patients: review and update on etiology, classification, and imaging findings. Radiol Clin North Am 2011; 49:921-48.

Mader I, Schoning M, Klose U, Kuker W. Neonatal cerebral infarction diagnosed by diffusion-weighted MRI: Pseudonormalization occurs early. Stroke 2002; 33:1142-45.

Namba F, Fujimura M, Tamura M. Bubbly and cystic appearance in chronic lung disease: Is this diagnosed as Wilson-Mikity syndrome? Pediatr 2016; 58:251-53.

Raybaud C. The premature brain: imaging, anatomy and uncertain outcome. Neuroradiology 2013; 55(2):1-2.

Reuter S, Moser Ch, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. Pediatr Rev 2014; 35:417-29.

Roelants-van Rijn AM, Nikkels PGJ *et al.* Neonatal diffusion-weighted MR imaging: Relation with histopathology or follow-up MR examination. Neuropediatrics 2001; 32:286-94.

Silva CT, Daneman A, Navarro OM *et al.* Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. Pediatr Radiol 2007; 37:274-82.

Simone L, Fischer J. Newborn Infant with Respiratory Distress. Ann Emerg Med 2016; 67: e7-8.

Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol 1977; 8:155-71.

Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation: A new name and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathol 2002; 41:424-31.

Walkup LL, Woods JC. Newer imaging techniques for bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 2015; 42:871-87.

PROCEDIMIENTOS FRECUENTES EN EL RECIÉN NACIDO

77

A. González M. • S. Urzúa B. • M. E. Pérez A. • S. Campbell W.

INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL

La intubación endotraqueal es una manera de obtener una vía aérea permeable y es un procedimiento necesario para la ventilación mecánica cuando está indicada.

Indicaciones de intubación

En la sala de parto:

- Administrar ventilación a presión positiva por tiempo prolongado. Esta situación es frecuente en prematuros extremos o RN con asfixia que presentan un pobre esfuerzo respiratorio, que no les permite asumir una respiración eficiente por sí mismos.
- Ineficiente ventilación con bolsa anestésica y mascarilla.
- Si se requiere de aspiración endotraqueal.
- Si existe diagnóstico prenatal de hernia diafragmática o se la sospecha durante la reanimación.

En la Unidad de Neonatología:

- Para administrar surfactante.
- Cuando existe una alteración en la permeabilidad de la vía aérea que solo puede ser resuelta mediante la intubación endotraqueal.
- Al existir indicaciones de ventilación mecánica:
  - Alteración del sistema nervioso central que determina una ventilación ineficiente, como apneas del prematuro, asfixia, efecto de anestesia u otras drogas, etcétera.
  - Alteración pulmonar, torácica o abdominal que impide una adecuada ventilación u oxigenación y que no puede ser resuelta con otra intervención menos invasiva, por ejemplo: enfermedad de membrana hialina, bronconeumonía, aspiración meconial, ascitis extensa, aumento presión intrabdominal poscirugía de onfalocele, etcétera.
- Alteración cardiovascular, cuando se compromete el intercambio gaseoso, ya sea por compromiso pulmonar secundario (edema) o por hipertensión pulmonar.

Equipamiento:

- Laringoscopio con pilas cargadas, además de un juego de pilas y una ampolleta extra.

Tabla 77-1. Tamaño del tubo ET según peso del RN

Peso RN (g)	Tamaño tubo (mm)
< 1.000	2,5
1.000 a 2.000	3,0
2.000 a 3.000	3,5
> 3.000	3,5 a 4,0

- Hojas rectas (Miller): N° 1 (RNT); N° 0 (RNPT); N° 00 (Pretérmino < 1.000 g).
- Tubos endotraqueales: de diámetro interno de 2,0 mm, 2,5 mm, 3,0 mm, 3,5 mm y 4,0 mm, que se usarán de acuerdo al peso (Tabla 77-1).
- Dispositivo para aspiración central (80 a 100 mmHg) con un catéter de 8 Fr para aspiración orofaríngea y gástrica y 5-6-8 Fr para aspiración de TET y cintas adhesivas ya cortadas para inmovilización del TET.
- Fuente de oxígeno y bolsa anestésica o autoinflable con mascarilla transparente del tamaño adecuado.
- Guantes, gorro y mascarilla.
- Monitor cardiorrespiratorio y de saturación.
- Fonendoscopio.
- Pinza de Magill (opcional para intubación nasotraqueal).
- Ampolla de suero fisiológico para lubricar TET.

La intubación debe realizarse como un procedimiento limpio. Los tubos endotraqueales deben estar estériles. El laringoscopio y las hojas deben ser lavados cuidadosamente con agua, jabón y desinfectados con alcohol de 70° después de cada uso.

Procedimiento. Debe ser realizado por al menos dos personas: operador y ayudante.

- Posición del RN: debe estar apoyado sobre una superficie plana con la cabeza en posición media y el cuello levemente extendido (posición de olfateo); un pañal o

sabanilla enrollada colocado bajo los hombros puede ayudar a mantener esta posición.

- Antes de introducir el TET es preciso aspirar secreciones de nariz, boca y faringe. Si el RN es portador de una sonda gástrica, es recomendable aspirar el contenido gástrico antes de iniciar el procedimiento para evitar regurgitaciones o distensión abdominal.
- El operador debe colocarse detrás de la cabeza del RN, sostener el laringoscopio con la mano izquierda (independientemente de si es diestro o zurdo) entre el pulgar y los primeros dos o tres dedos.
- Con la mano derecha se estabiliza la cabeza del RN. Una vez sostenida la cabeza, se avanza la hoja del laringoscopio por el lado derecho de la boca, empujando la lengua hacia el lado izquierdo, hasta que la punta de la hoja quede a nivel de la vallécula (área entre la base de la lengua y la epiglotis). En prematuros, la vallécula es muy pequeña, por lo que puede ser necesario levantar la epiglotis con la hoja del laringoscopio.
- Con la hoja en posición adecuada se tracciona la hoja hacia arriba en el eje del mango del laringoscopio, este movimiento permite la exposición del área faríngea. Una vez visualizadas las cuerdas vocales (en forma de V invertida) y la tráquea, se inserta y se avanza el tubo endotraqueal con la mano derecha, hasta que su punta quede a media distancia entre la glotis y la carina, lo que equivale a dejar la marca del tubo a nivel de las cuerdas vocales (Tabla 77-2). Una vez introducido el tubo a la distancia apropiada con la mano derecha se sostiene firmemente, se retira la hoja del laringoscopio y se fija el tubo con tela adhesiva, previa confirmación de su posición.
- Confirmación de la intubación: una vez intubado el paciente se evalúa si al ventilarlo hay una estabilización de los signos vitales, con adecuada saturación y frecuencia cardíaca. Se debe auscultar a ambos lados del tórax, donde la entrada de aire debe ser simétrica, y no debe auscultarse aire entrando al estómago. Al ventilar debe observarse el movimiento del tórax, sin evidencias de distensión gástrica. En RN prematuros los sonidos ventilatorios se transmiten a todo el tórax aunque el tubo esté en el esófago, por lo que la auscultación no es un método confiable para determinar la adecuada posición del tubo. También puede observarse vapor en el tubo endotraqueal en la fase de espiración o evaluar la posición del tubo por visualización directa con el laringoscopio.
- La confirmación definitiva de la posición adecuada del tubo endotraqueal es la radiografía de tórax. Una vez certificada la posición adecuada, se sugiere dejar registrada la distancia desde la punta hasta el labio superior, para que en sucesivas intubaciones no se requiera confirmación radiológica.
- Para limitar la hipoxia durante el procedimiento, este debe ser precedido por preoxigenación con ventilación a presión positiva, no debe durar más de 20 segundos y debe disponerse de oxígeno a flujo libre durante el intento de intubación.
- Respecto a la vía de intubación, preferimos la vía oral, en especial en situaciones de emergencia, ya que es más fácil y rápida. La intubación nasotraqueal solo debe ser practicada por un operador entrenado, y se ha asociado con mayor incidencia de complicaciones (necrosis y deformidades del tabique nasal y otosinusitis). Solo la usamos cuando es difícil inmovilizar un tubo orotraqueal, por ejemplo: RN con fisura labio palatina.
- Es recomendable cortar el tubo sobrante por encima del labio si es muy largo a 4 a 5 cm del labio, para reducir el espacio muerto y el riesgo de acodamiento.

Tabla 77-2. Distancia a introducir tubo ET según peso del RN

Peso (kg)	Distancia (desde la punta al labio superior, cm)
1	7
2	8
3	9
4	10

Complicaciones:

- **Traumatismo o sangramiento de encías**: generalmente transitorio.
- **Edema laríngeo**: se evidencia en la extubación causando estridor y dificultad respiratoria.
- **Mal posicionamiento del tubo**: en esófago o bronquio fuente derecho.
- **Obstrucción del tubo.**
- **Perforación traqueal**: muy raro y requiere reparación quirúrgica.
- **Perforación esofágica**: por intubación traumática.

PUNCIÓN LUMBAR

Indicaciones. Para diagnosticar enfermedades del sistema nervioso central como meningitis o hemorragia subaracnoidea.

Contraindicaciones:

- Diátesis hemorrágica.
- Infección de piel de la zona lumbar sobre el sitio de punción.
- Hipertensión endocraneana.
- Anomalías lumbosacras.
- Inestabilidad cardiorrespiratoria, que puede exacerbarse con el procedimiento.

Equipamiento:

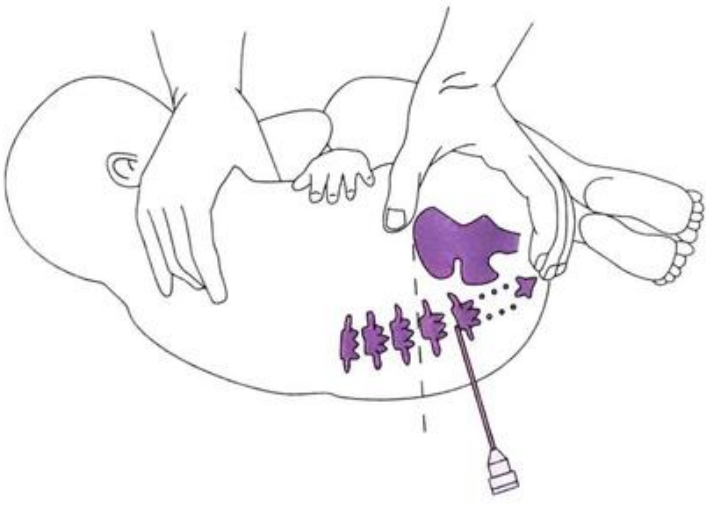
- Trócar de punción lumbar calibre 22 o 25 G con estilete, o en su defecto aguja tipo mosquito 23 o 25 G (tienen riesgo de introducir piel en espacio subaracnoideo).

- Dos o 3 tubos estériles para la recolección de muestras.
- Paño de campo estéril, gasas, pincelador.
- Delantal, guantes estériles y apósito transparente.
- Gorro y mascarilla.
- Solución jabonosa de clorhexidina al 2%, agua destilada estéril y solución antiséptica (clorhexidina alcohólica al 0,5%).

Procedimiento (Figura 77-1):

- Monitorizar signos vitales y saturación.
- Coloque al RN en decúbito lateral. Un ayudante debe mantener firmemente al niño por los hombros y las piernas, de manera que la columna vertebral esté curvada para abrir los espacios intervertebrales. Debe evitarse flexión del cuello para no comprometer la vía aérea.
- Realizar asepsia con solución jabonosa, retirar esta con agua destilada y pincelar con solución antiséptica el área lumbar, en forma circular excéntrica desde el espacio intervertebral escogido hasta llegar a las crestas ilíacas, dejar secar. Cubrir al RN con un paño de campo que deje libre el área a puncionar.
- Ubique el sitio de punción ayudándose con puntos de referencia, palpe el espacio intervertebral que está inmediatamente por debajo de una línea horizontal imaginaria que une ambas crestas ilíacas (L4-L5).
- Inserte la aguja o trócar en la línea media debajo de la apófisis espinosa, avance lentamente hacia el ombligo ejerciendo una fuerza constante, retirando a intervalos cortos el estilete para detectar la presencia de LCR en cuanto se ingrese en el espacio subdural; esto ayudará a prevenir el traumatismo producido por la punción profunda. Si hay resistencia, retire la aguja hasta la superficie de la piel y cambie el ángulo de dirección levemente.
- Recolecte el LCR dejándolo gotear dentro del tubo estéril: 0,5 mL para cultivo y 1 a 2 mL para citoquímico, tinción de Gram y test de látex.

Figura 77-1. Postura y forma de inmovilización para la punción lumbar.



- Vuelva a colocar el estilete y retire la aguja, cubra con una gasa estéril.
- Si obtiene una muestra sanguinolenta deje gotear por algunos segundos. Si se aclara, la punción fue traumática. Si la sangre no se aclara y forma coágulos, probablemente se puncionó un vaso y se debe repetir la punción. Si la sangre no se aclara y no coagula, el RN tiene probablemente una hemorragia intracraneana.

Complicaciones:

- **Infección**: una técnica estéril adecuada debería evitar esta complicación, como también usar una aguja nueva en cada intento.
- **Tumor epidermoide intraespinal**: al realizar el procedimiento con aguja sin estilete puede introducirse un tapón de piel. El procedimiento debe realizarse siempre con una aguja con estilete. La incidencia de PL traumática no disminuye con el uso de una aguja sin estilete.
- **Herniación cerebral por foramen magno**: muy poco frecuente en RN, por la presencia de fontanelas abiertas.
- **Apnea, bradicardia o hipoxemia**: es necesario supervisar la permeabilidad de la vía aérea durante el procedimiento (evitar la flexión del cuello). En pacientes que requieren oxígeno se puede aumentar el aporte durante la punción.
- **Punción de la médula espinal y daño neurológico**: si el sitio de punción se encuentra por encima de L2.
- **Parálisis del sexto nervio craneano**: si se obtuvo demasiado LCR con la posterior tracción del nervio.

PUNCIÓN VESICAL

Indicación. Recolección de orina en forma estéril para cultivo en un RN en que se sospeche una infección.

Contraindicaciones:

- Vejiga vacía por reciente micción o deshidratación.
- Infección cutánea en el sitio de punción.
- Distensión o aumento de tamaño de las vísceras abdominales o asas intestinales distendidas y hepatomegalia masiva.

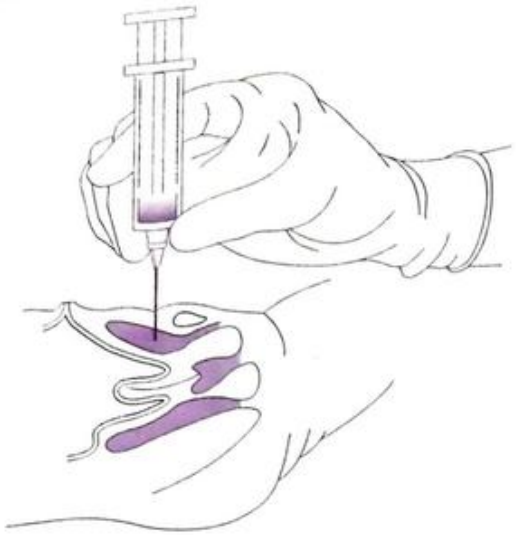
Equipamiento:

- Aguja N° 23 G o mosquito.
- Jeringa de 5 o 10 mL.
- Tubos estériles para cultivo y para sedimento.
- Paño de campo, gasas y guantes estériles.
- Gorro y mascarilla.
- Solución jabonosa de clorhexidina al 2%, agua destilada estéril y solución antiséptica (clorhexidina alcohólica al 0,5%).
- Transiluminador o ecógrafo portátil (opcional).

Procedimiento (Figura 77-2):

- Asegúrese de que el niño no haya orinado en la hora previa a la realización del procedimiento.

Figura 77-2. Punción vesical suprapúbica.



- Palpar, percutir, transiluminar o utilizar ecógrafo portátil para determinar el tamaño de la vejiga. La vejiga llena es fundamental para que el procedimiento sea efectivo y evitar las complicaciones.
- Un asistente debe sostener al niño en posición decúbito dorsal con los muslos en abducción, con una almohadilla bajo la zona lumbar y la cabeza más baja que el pubis.
- Realice asepsia del área suprapúbica con solución jabonosa, retire con agua destilada y pincele con clorhexidina, deje secar. Coloque el paño de campo.
- Localice el sitio de punción: en línea media, aproximadamente a 1 cm por encima de la sínfisis púbica.
- Inserte la aguja con la jeringa conectada en un ángulo de 90° y realice simultáneamente aspiración suave. Una vez obtenida la orina no movilice más la aguja. No introduzca la aguja más de 2,5 cm.
- Retire la aguja y mantenga una gasa a presión sobre el sitio de punción.
- Transfiera la muestra a los tubos.

Complicaciones:

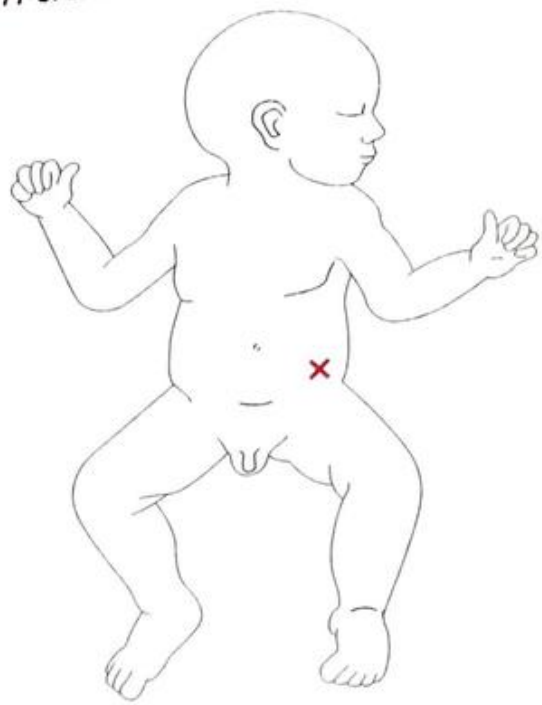
- **Hematuria**: excepcionalmente es macroscópica, se ve en niños con trastornos de coagulación. Si esto último se sospecha, no se debe realizar la punción o se debe corregir la alteración antes del procedimiento.
- **Perforación intestinal**: muy rara si la ubicación es la correcta y habitualmente no produce mayores problemas. Requiere una observación cuidadosa.

PARACENTESIS ABDOMINAL

Indicaciones:

- Obtener líquido peritoneal para pruebas diagnósticas.
- Razones terapéuticas: remoción de líquido peritoneal para mejorar la ventilación.

Figura 77-3. Sitio de elección para la paracentesis abdominal.



Contraindicaciones:

- Obstrucción intestinal o gran distensión abdominal por íleo adinámico.
- Infección de la piel abdominal en el sitio de punción.
- No realizar el procedimiento en la vecindad de una herida quirúrgica, porque puede haber adherencia de asas a la pared, con el peligro de desgarrarse con la punción.

Equipamiento:

- Aguja con catéter conectado (teflón) de calibre 22 o 24 G.
- Jeringa de 10 mL.
- Tubos estériles para la recolección de muestras.
- Paños de campo estériles, gasas, apósito transparente y guantes estériles.
- Gorro y mascarilla.
- Solución jabonosa, agua destilada estéril y antiséptico (clorhexidina alcohólica al 0,5%).

Procedimiento:

- Coloque al RN en posición supina con ambas piernas inmovilizadas.
- Es recomendable vaciar la vejiga antes del procedimiento para evitar lesiones en una vejiga distendida.
- Elija el sitio de punción: en flanco izquierdo, el punto medio entre el ombligo y la espina ilíaca anterosuperior (Figura 77-3), también puede usarse el flanco derecho. Estadísticamente, se ha encontrado que la punción con más probabilidades de ser positiva es la del flanco izquierdo, por lo que se debe empezar por ese sitio. En

los RN no suele utilizarse el área situada entre el ombligo y el pubis por el riesgo de perforar la vejiga o la pared intestinal.
- Realice asepsia de la zona a puncionar, utilizando solución jabonosa y antiséptica.
- Cubra con paños de campo estériles.
- Inserte la aguja utilizando la técnica de trayecto en "Z" para prevenir pérdida de líquido posterior a la punción. Introduzca la aguja perpendicularmente a la piel aspirando.
- Una vez que aparece contenido líquido, retire la aguja e introduzca levemente el catéter; continúe la aspiración lentamente, hasta retirar la cantidad necesaria. Luego retire el catéter y cubra con una gasa y apósito transparente estéril.

Complicaciones:
- **Perforación intestinal**: se aspira aire al puncionar, en general, no conduce a mayores complicaciones; retírese y observe al niño cuidadosamente.
- **Hipotensión**: por la remoción excesiva o muy brusca de líquidos.
- **Infección**: es raro si se usa técnica estéril.
- **Perforación de vejiga**: generalmente no se vincula con complicaciones y no requiere tratamiento. Idealmente, la vejiga debe estar vacía antes del procedimiento.

TORACOCENTESIS

Indicaciones. Evacuación de neumotórax y colecciones líquidas en el espacio pleural con propósitos tanto diagnósticos como terapéuticos.

Equipamiento:
- Aguja de bisel corto o teflón 20 o 21G o mariposa 23G.
- Llave de tres pasos.
- Jeringa de 20 o 30 mL.
- Suero fisiológico y pocillo estéril.
- Paños de campo, delantal y guantes estériles.
- Gorro y mascarilla.
- Solución jabonosa, agua destilada estéril y solución antiséptica (clorhexidina alcohólica al 0,5%).
- Gasa y apósito transparente estéril.
- Transiluminador (opcional).

Procedimiento:
- Se coloca al RN en posición decúbito dorsal y se realiza aseptización de la piel en el área a puncionar, en segundo espacio intercostal en línea media clavicular.
- Se aspiran con la jeringa unos 10 mL de suero fisiológico, se conecta a la llave de tres pasos y esta al mosquito, dejando permeable la conexión entre la jeringa y el mosquito. Se punciona con la aguja hasta que toque la costilla, y luego se desliza por encima del borde superior de ella para evitar daño de vasos intercostales.
- Se introduce la aguja aspirando con la jeringa, cuando se penetre al neumotórax se obtendrá aire, aspirar hasta llenar la jeringa. Luego con la llave de 3 pasos cerrar la comunicación hacia la aguja y abrir hacia la comunicación externa para vaciar el contenido de la jeringa, luego volver la llave a la posición anterior y volver a aspirar. Repetir el procedimiento hasta que deje de salir aire, retirar la aguja y colocar gasa y apósito transparente sobre sitio de punción. En caso de colecciones líquidas se realiza mismo procedimiento. Una alternativa práctica y rápida es la punción con la aguja de mariposa, manteniendo el extremo distal bajo un pocillo estéril con agua destilada, observando si aparece burbujeo de aire. En todos los RN que drenen gran cantidad de aire o líquido, que presenten pérdida continua de aire o que necesiten apoyo ventilatorio, debe instalarse posteriormente una sonda pleural por toracotomía.
- Otra excelente alternativa de emergencia es el empleo de la válvula de Heimlich, que solo permite la salida de aire y sustituye transitoriamente el drenaje con sello bajo agua.

La transiluminación de la pared torácica puede resultar de ayuda en la determinación de la presencia y dimensiones de la acumulación de aire en la cavidad pleural.

TORACOTOMÍA E INSERCIÓN DE DRENAJE TORÁCICO

Indicaciones:
- Evacuación de neumotórax.
- Evacuación de grandes cantidades de líquido pleural (hemotórax postoperatorio, empiema y quilotórax).

Equipamiento:
- Tubos pleurales N° 8 (< 1.000 g), N° 10 (1.000 a 2.000 g), N° 12 French (> 2.000 g).
- Trócar punción pleural (opcional).
- Bisturí.
- Seda sutura 5-0 con aguja atraumática.
- Pinza Kelly curva pequeña.
- Jeringa de 1 mL con aguja N° 24-25 G.
- Lidocaína al 1%.
- Paños de campo, delantal y guantes estériles.
- Gasas, telas y apósito transparente estéril, para fijar la sonda pleural.
- Gorro y mascarilla.
- Solución jabonosa, agua destilada estéril y solución antiséptica (clorhexidina alcohólica al 0,5%).
- Transiluminador (opcional).

Procedimiento:
- El procedimiento se debe realizar bajo sedoanalgesia.
- Colocar e inmovilizar al RN con el lado afectado hacia arriba. Pincelar con clorhexidina el área para la inserción del tubo y dejar secar.
- Infiltrar con lidocaína al 1%, tanto la piel como la vía de inserción del tubo.

- Realizar incisión de la piel en la línea axilar anterior, sobre la quinta costilla (usar el pezón como referencia). Canalización subcutánea con una pinza Kelly curva, para entrar a la cavidad pleural a nivel del cuarto espacio intercostal inmediatamente sobre la costilla, evitando la arteria que pasa por el borde inferior. Es importante evitar lacerar el músculo pectoral y la glándula mamaria. La vía alternativa de un drenaje es la línea clavicular media a nivel del segundo o tercer espacio (la incisión se hace un espacio más abajo con canalización subcutánea). Algunos autores han encontrado más efectiva esta alternativa.
- Una alternativa es la colocación del drenaje con trócar. Insertar el trócar en zona previamente señalada, haciendo presión hacia adelante y arriba, ejerciendo fuerza de manera controlada para evitar daños en tejido pulmonar por inserciones profundas. Para evitar esto es importante sostener firmemente el trocar a 2 cm de la punta de inserción con la punta del pulgar e índice de una mano y con la otra se toma la parte posterior del trocar. Un segundo operador puede sujetar al niño desde el lado contrario para evitar desplazamientos. Al entrar en la cavidad pleural se siente una pérdida brusca de presión y los dedos que sostienen la punta sirven de tope para que no entre demasiado. Una vez dentro de la cavidad, retirar parcialmente el mandril (1 a 2 cm) e introducir solo el tubo pleural, hasta que todos los orificios del drenaje queden dentro del tórax y retirar mandril del trócar, lo que permitirá la salida de aire o líquido dependiendo de la indicación. Se introduce alrededor de 2 a 3 cm en RNPT y de 3 a 4 cm en RNT.
- El tubo se dirige anteriormente y hacia arriba, en el caso de querer drenar aire o hacia posterior e inferior, si desea drenar líquido. Palpar la entrada del tubo en el espacio intercostal, para verificar que no está subcutáneo. La presencia de vapor en el tubo generalmente asegura el buen posicionamiento en la cavidad pleural.
- Conectar el tubo pleural, a través de un adaptador universal, a una válvula de Heimlich o a un sistema de drenaje con sello hidráulico, con o sin aspiración continua. Se debe observar salida de aire o burbujeo si el sistema está adecuadamente instalado.
- Fijar el tubo a la piel con una sutura para cerrar el extremo de la incisión cutánea y realizar un sellado hermético sobre la piel alrededor del tubo pleural, con gasa estéril, cinta adhesiva y apósito transparente estéril.
- Si el RN está conectado a ventilación mecánica, debe dejarse una presión negativa de aspiración continua y controlada de 15 a 20 cm de agua.
- Controlar con radiografía de tórax la posición del tubo y expansión pulmonar.
- El tubo debe mantenerse hasta que deje de drenar y el pulmón se haya reexpandido.
- Primero se suspende la aspiración continua, posteriormente se pinza el tubo, esperando alrededor de 12 h antes de extraerlo, previa comprobación radiográfica de que el aire o líquido no se haya acumulado.
- Drenaje con sello hidráulico sin aspiración: permite la salida del aire desde la pleura en la exhalación e impide la entrada de aire a la cavidad pleural en la inspiración. Se logra conectando el tubo pleural a un sistema de una cámara (frasco de vidrio) con tapón de goma de cierre hermético, con 2 tubos, uno corto y otro largo. El tubo pleural se conecta al tubo largo bajo 2 cm de agua, mientras el tubo corto conecta la cámara aérea del frasco con el aire ambiente.
- Drenaje con sello hidráulico con aspiración continua: es un sistema que consta de 3 cámaras (frascos de vidrio con tapones de goma de cierre hermético con tubos largos y cortos). El primer frasco es el **sello de agua**. Tiene tapón con dos tubos, uno corto que conecta a la cámara aérea del segundo frasco y uno largo bajo 2 cm de agua que conecta al tubo pleural. Este recoge el líquido y el aire desde la pleura, no permite la entrada de aire y permite su salida. El segundo frasco es el **control de aspiración** y tiene tapón con 3 tubos, dos cortos y uno largo. Los tubos cortos conectan este frasco con cámaras aéreas del primer y tercer frasco. El tubo largo va sumergido de 8 a 10 cm de agua y conectado al aire ambiente, el desplazamiento de este tubo hacia arriba o hacia abajo permite regular la presión de aspiración. El tercer frasco es **vacío**. Tiene tapón con dos tubos cortos que conectan a su vez con cámara aérea del segundo frasco y red mural de presión negativa o aspiración portátil. Este sistema tradicional de aspiración con frascos de vidrio ha sido reemplazado en la actualidad por un sistema plástico desechable de 3 cámaras (Pleurevac® o Aqua-seal®).

Complicaciones:

- Hemorragia y perforación pulmonar.
- Malposición del tubo y oclusión del drenaje.
- Infecciones.
- Enfisema subcutáneo.

PERICARDIOCENTESIS

Indicaciones:

- Evacuación de aire o líquido causantes de taponamiento cardíaco.
- Toma de muestra para estudios diagnósticos.

Contraindicaciones:

- Coagulopatías.
- Infección activa en zona de punción.

Equipamiento:

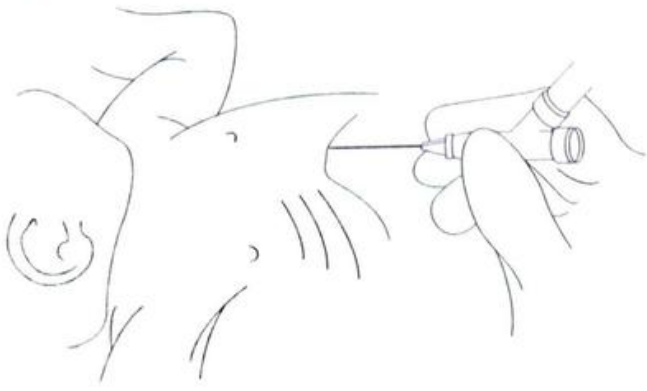
- Aguja N° 16 a 20 G.
- Jeringa de 10 o 20 mL.
- Llave de tres pasos y extensor (opcional).
- Anestésico local (lidocaína 1%).
- Equipo estéril: delantal, paño de campo, gasas y guantes estériles, pincelador.
- Gorro y mascarilla.

- Solución jabonosa, agua destilada y sol. antiséptica (clorhexidina alcohólica al 0,5%).
- Tubos estériles (si es para diagnóstico).
- Ecógrafo portátil (opcional cuando es una urgencia).

Procedimiento:

- Monitorización cardiorrespiratoria continua.
- Realizar procedimiento bajo sedación profunda.
- Colocar al niño en decúbito supino en fowler, 30° a 45°. Un asistente debe mantener al niño en la posición.
- Limpiar con solución jabonosa la región subxifoidea, desde el centro a la periferia, incluyendo la parte inferior de tórax y la superior de abdomen, retirar con agua destilada estéril y luego pincelar con solución antiséptica.
- Cubrir con paño de campo, dejando libre área a puncionar.
- Infiltrar piel y tejido subcutáneo con anestésico local, a nivel subxifoideo, alrededor de 1 a 2 cm del apéndice xifoides.
- Prepare sistema cerrado, conectando aguja, llave de tres pasos y jeringa, girando llave de tres pasos de forma que quede abierto hacia la jeringa.
- Inserte la aguja en región subxifoidea, 0,5 a 1 cm bajo la punta del apéndice xifoides, con inclinación de 30-40° de la piel, dirigida hacia el hombro izquierdo (Figura 77-4). Avance lento, aspirando a medida que introduce la aguja hasta notar una resistencia que desaparece al atravesarla.
- Cuando obtenga líquido o gas no debe avanzar más. Continúe aspirando y cuando se llene la jeringa, cierre la llave de tres pasos y cambie por una jeringa vacía.
- Idealmente si está disponible el ecocardiógrafo, se puede determinar la posición de la aguja en el espacio pericárdico.
- Si es para estudio, recolecte las muestras en tubos estériles.
- Una vez extraído el contenido, retire la aguja y cubra la zona con apósito estéril.
- Controlar con ecocardiografía la remoción de líquido o aire del espacio pericárdico.

Figura 77-4. Pericardiocentesis.



Complicaciones:

- Neumopericardio, Neumomediastino.
- Neumotórax.
- Perforación cardíaca.
- Arritmias.
- Paro cardíaco.
- Laceración de arterias coronarias.
- Laceración hepática.
- Hipotensión (si se drena un derrame importante).

ACCESOS VASCULARES

Cateterización de arteria umbilical

Indicaciones:

- Control frecuente de gases arteriales en el RN con patología respiratoria.
- Monitorización invasiva de presión arterial continua en niños hemodinámicamente inestables.
- Como acceso vascular de emergencia en reanimación (se prefiere vía venosa umbilical o periférica).
- Exanguinotransfusión.

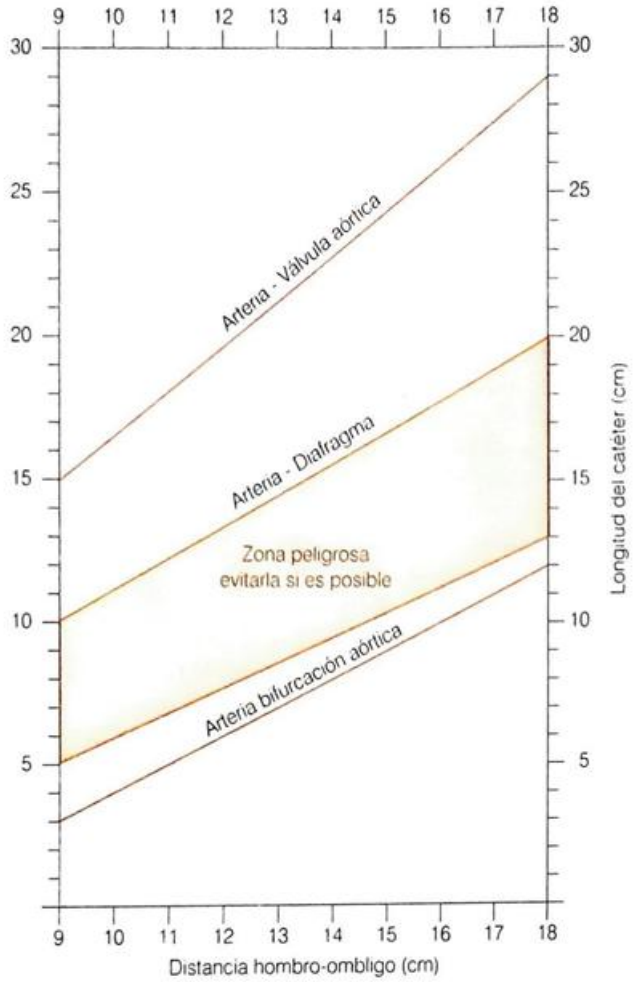
Equipamiento:

- Paquete de ropa estéril con delantales, paños de campo, paño perforado y compresas.
- Solución jabonosa, agua destilada estéril y solución antiséptica (clorhexidina jabonosa al 2% y alcohólica al 0,5%).
- Guantes estériles, gorro y mascarilla.
- Pocillo y aplicador estéril para solución antiséptica.
- Cordonete de seda estéril para ligar base del cordón.
- Huincha de medir.
- Bisturí.
- Pinzas finas (Iris) de punta curva y recta.
- Pinzas Kelly finas (2).
- Catéter N° 2,5 y 3,5 en < 1,5 kg o N° 3,5 o 5 en > 1.500, radiopaco, con orificio único en la punta, la que debe ser lisa y redondeada con marcas cada 1 centímetro.
- Jeringas de 1 y 10 mL, llave de tres pasos.
- Un recipiente (riñón) estéril.
- Suero fisiológico y heparina.
- Cinta adhesiva de seda cortada y apósito transparente estéril, para fijación del catéter.
- Seda sutura 3-0 con aguja atraumática.

Procedimiento:

- Medir la distancia hombro-ombligo para determinar la distancia en centímetros que se introducirá el catéter (Figura 77-5). En posición alta, la punta del catéter debe quedar entre las vértebras T8 y T10; en posición baja de punta se encuentra entre L3 y L5.
- Antes de iniciar el procedimiento se debe realizar preparación quirúrgica del muñón umbilical, piel periumbilical y abdomen con solución jabonosa y antiséptica; inmovilizar al RN y realizar aspiración gástrica.

Figura 77-5. Gráfico para localización de catéter umbilical arterial según distancia hombro-ombligo.



Adaptado de: Dunn PM. Arch Dis Child 1966; 41:69-75.

- Para realizar el aseo de la piel, el operador debe utilizar gorro, mascarilla y guantes estériles. Se debe lavar el remanente de cordón con jabón de clorhexidina al 2%, durante 2 minutos. La piel que rodea el cordón también debe lavarse, pero evitando manipular en exceso para no producir lesiones, sobre todo en los menores de 1.500 g. Después de los 2 minutos, se retira el excedente de jabón con agua destilada y se pincela desde la piel que rodea el cordón hacia el cordón con clorhexidina alcohólica al 0,5%, dejar secar.
- Una vez terminado el aseo, un segundo operador sostiene el cordón con una pinza, evitando que este se contamine nuevamente, hasta que se arman los campos quirúrgicos. El primer operador se lava nuevamente y se viste para armar el campo e instalar el catéter.
- Una vez que el primer operador está listo, debe volver a pincelar el cordón y el área circundante con aplicador con solución antiséptica, armar el campo dejando descubierto solo el área del ombligo y colocar un cordonete de seda como lazo alrededor de la base del cordón, de manera que pueda apretarse suavemente si aparece hemorragia.
- El segundo operador sostiene el cordón con una pinza mosquito por su extremo, y lo tracciona en dirección hacia la cabeza del RN, para que se pueda cortar el cordón con un bisturí a ± 1 cm por sobre el borde de la piel.
- Identificar las dos arterias y la vena umbilical.
- Una vez identificada la arteria, introducir primero una rama de la pinza Iris para abrir el extremo de la arteria, luego introducir ambas ramas con la pinza cerrada ± 0,5 cm y abrirla de manera de dilatar la arteria.
- Una vez dilatada la arteria, introducir la punta del catéter dentro del lumen ejerciendo discreta presión, con lo que el catéter debiera penetrar la distancia requerida. No lo fuerce, ya que puede crear falsas vías. Si hay mucha resistencia, tratar de soltar el cordonete umbilical, cambiando el ángulo de inclinación del cordón respecto de la piel. Si no es posible, utilizar la otra arteria. Cuando el catéter no avanza y se siente un *stop*, lo más probable es que sea una falsa vía y debe retirarlo.
- Si avanza fácilmente, introducirlo a la distancia calculada y verificar la permeabilidad y posición aspirando sangre. Conectar la infusión de líquidos o mantener con suero heparinizado.
- Fijar en su lugar con un puente de cinta adhesiva y/o con una sutura a la base del cordón umbilical. Nunca se debe avanzar el catéter a otra posición una vez colocado y fijado, porque ello introducirá una longitud de catéter contaminado en el vaso.
- Verificar la posición con radiografía.

Complicaciones:

- **Obstrucción del catéter:** es importante mantener infusión continua con suero heparinizado, utilizando bombas de infusión. Evitar administración de sangre y sus derivados vía catéter.
- **Cianosis o blanqueamiento de extremidades inferiores:** probablemente por vasoespasmo. Debe calentarse la pierna contralateral y observar. Si no hay mejoría debe retirarse el catéter. Aunque no es una contraindicación, tratamos de evitar la administración de drogas vasoactivas vía catéter arterial, en especial, en posición baja.
- **Embolias:** especialmente aéreas, se evitan manteniendo un buen manejo de enfermería, especialmente evitar manipulación inadecuada del catéter y extracciones o infusiones rápidas.
- **Trombosis:** se relaciona con el tiempo de duración del catéter, en especial, si es más de 10 días. La adición de heparina a las soluciones ayudaría a prevenirla. Debe sospecharse cuando se tienen dificultades para extraer muestras de sangre, o dificultades para obtener una adecuada curva de presión. También si el RN presenta hipertensión arterial. Ante la sospecha debe realizarse una ecografía con Doppler.
- **Sangramiento:** habitualmente por estar suelto el cordonete de la base del cordón.

- **Infección:** escasas probabilidades si se mantienen normas generales de asepsia.
- **Hipertensión arterial:** parece estar relacionada con un tiempo prolongado de permanencia del catéter y también reflejaría fenómenos de trombosis.
- **Enterocolitis necrotizante:** no parece fundamentada esta asociación.

En revisiones *Cochrane* sobre cateterismo umbilical arterial se recomienda la posición alta por tener menos riesgo de vasoespasmo y trombosis; también se recomienda no emplear catéter con aperturas laterales por mayor riesgo de trombosis aórtica; la heparinización de la solución a infundir parece disminuir la oclusión de catéter, aumentando su permanencia. Son útiles soluciones con concentraciones de 0,25 a 1 U/mL. No hay diferencia entre que el catéter sea de poliuretano o polivinilo; es posible que el siliconado tenga ventajas (menos trombogénico), pero su colocación es más difícil por su falta de rigidez. La introducción de polímeros hidrófilos de soporte en el material de las siliconas puede eliminar esta desventaja, pero aún se encuentra en fase de investigación.

Hay datos en la literatura sobre el uso de nitroglicerina tópica en parches o ungüento para el tratamiento de complicaciones como isquemia tisular secundaria a cateterización de un vaso umbilical.

Cateterización de vena umbilical

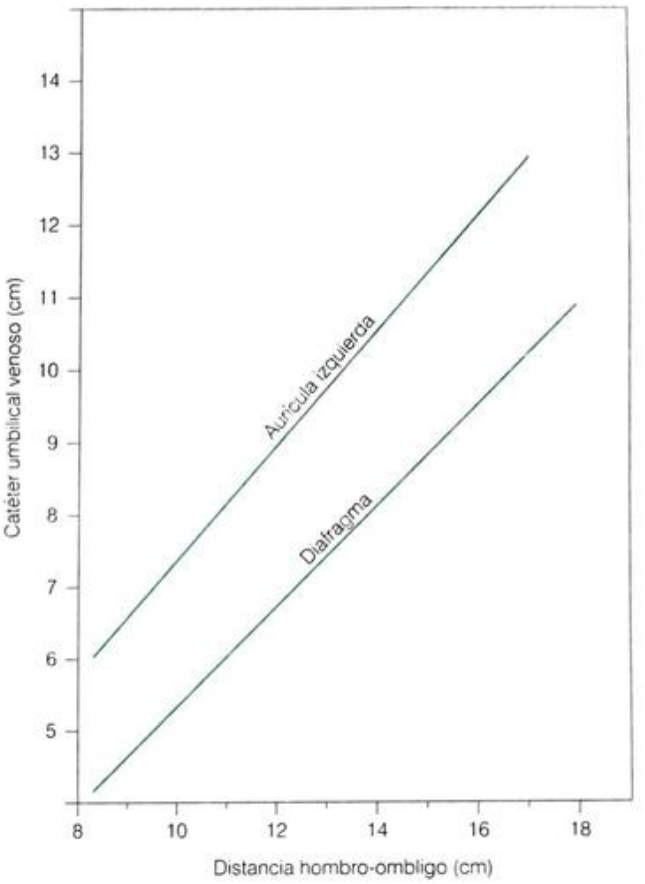
Indicaciones:

- Acceso vascular de emergencia en la reanimación del RN.
- Acceso vascular para la administración de soluciones parenterales y drogas en un RN críticamente enfermo o en aquellos en que las vías periféricas son insuficientes o difíciles de canalizar (por ejemplo: el prematuro extremo).
- Colocado en vena cava inferior permite medir la presión venosa central (PVC).
- Acceso vascular para una exanguinotransfusión.

Equipamiento. Los mismos que para el cateterismo arterial. Existen catéteres de diferentes tamaños, habitualmente utilizamos de 5, 6 u 8 Fr para los niños de término y 3,5 Fr para los pretérminos de muy bajo peso. En RN de término graves, que requerirán múltiples soluciones, empleamos con frecuencia el catéter de lumen múltiple, generalmente de doble lumen. Tratamos de evitarlos en menores de 1.500 g. En revisión Cochrane los catéteres de doble lumen se asociarían con menores punciones venosas durante la primera semana, pero con mayor riesgo de malfuncionamiento.

Procedimiento. Preparación de la piel y antisepsia igual que para cateterismo arterial. El procedimiento es similar a la cateterización arterial excepto que no hay necesidad de dilatarla mucho, ya que la vena es más grande y se puede emplear un catéter de diámetro mayor. En ocasiones existen coágulos que pueden removerse fácilmente con la pinza Iris.

Figura 77-6. Gráfico para localización de catéter umbilical venoso según distancia hombro-ombligo.



Adaptado de: Dunn PM. Arch Dis Child 1966; 41:69-75.

Se introduce la punta el catéter ejerciendo suave presión en dirección cefálica. Inicialmente, la vena umbilical está inmediatamente bajo la piel, por lo que se debiera palpar el catéter los primeros centímetros. Introducir la distancia adecuada para su ubicación (Figura 77-6). Se debe revisar radiológicamente que la punta del catéter esté ubicada 0,5 a 1 cm por sobre el diafragma. Para el caso de emergencia o de una exanguinotransfusión basta introducir hasta que se obtenga un buen flujo sanguíneo (3 a 4 cm).

Complicaciones. Similares a las del cateterismo arterial, a excepción del vasoespasmo.

- Una complicación temida es la **trombosis portal y/o hipertensión portal secundaria**. Esta complicación se ha asociado con el paso del catéter hacia una de las ramas de la vena porta, especialmente si se han administrado soluciones hipertónicas, por lo que es fundamental la confirmación radiológica de su posición.
- **Sangramiento por perforación portal**: esto es por intentos traumáticos de pasar a través del ducto venoso hacia aurícula, puede ser muy difícil de controlar. No forzar si el catéter no pasa fácilmente.

- **Trombosis auricular**: se relaciona con el tiempo de duración del catéter, en especial si es más de 10 días. La adición de heparina a las soluciones ayudaría a prevenirla. Debe sospecharse cuando se tienen dificultades para extraer muestras de sangre, o dificultades para obtener una adecuada curva de presión. Se confirma con ecocardiografía ecografía Doppler cardíaca y/o abdominal.

CATÉTERES VENOSOS CENTRALES INTRODUCIDOS POR VÍA PERCUTÁNEA

Canalización de venas mayores: femoral, subclavia o yugular interna

Indicaciones:

- Acceso vascular para la administración de soluciones parenterales y drogas en un RN críticamente enfermo o en aquellos en que las vías periféricas son insuficientes o difíciles de canalizar, en especial si se requiere por tiempo prolongado.
- Monitorizar la presión venosa central (PVC).
- Acceso vascular para una exanguinotransfusión cuando no es posible cateterizar la vena umbilical.
- A través de estas vías pueden introducirse catéteres de lumen múltiple (doble y triple), que además de proporcionar vías para administrar soluciones y drogas incompatibles, son útiles para toma de muestras de sangre para exámenes. Se prefieren las venas del lado derecho debido a una vía más corta y más directa hasta la vena central.

Equipamiento:

- Paquete de ropa estéril, delantales, paños de campo, paño perforado y compresas.
- Guantes estériles, gorro y mascarilla.
- Solución jabonosa y antiséptica (jabón de clorhexidina al 2%, clorhexidina alcohólica al 0,5%) y agua destilada estéril.
- Pocillo y aplicador estéril para solución antiséptica.
- Catéter de doble o triple lumen 3 o 4 Fr con aguja introductora y guía. Se prefiere siempre el 3 Fr y se reserva el 4 Fr para RN de más de 3,5 kg.
- Suero fisiológico y heparina.
- Jeringas de 1 y 3 mL y llave de tres pasos.
- Recipiente estéril para preparar la solución.
- Porta aguja, pinza y sutura 3/0.
- Apósito transparente estéril.

Procedimiento:

- El RN debe ser sedado e inmovilizado. No es necesario paralizarlo, pero se debe minimizar la posibilidad de que se mueva. Se recomienda sedoanalgesia intravenosa y lidocaína local.
- Antes de iniciar el procedimiento se debe realizar aseo quirúrgico de la piel. Esto debe realizarlo el médico que hará el procedimiento utilizando gorro, mascarilla y guantes estériles. Se debe lavar la piel desde el sitio de punción hacia la periferia con jabón de clorhexidina al 2%, durante 2 minutos haciendo movimientos circulares en forma constante. Después de los 2 minutos, se retira el excedente de jabón con agua destilada o suero fisiológico y se pincela la zona de proximal a distal con clorhexidina alcohólica al 0,5%. Se debe dejar secar o esperar 2 minutos.
- Una vez terminado el aseo, el operador debe eliminar guantes, realizar lavado quirúrgico de manos y vestirse con ropa estéril para realizar el procedimiento.
- Armar el campo estéril y preparar el equipo para la instalación del catéter.
- Ubicar el sitio anatómico de la vena que se desea puncionar.
  - **Vena femoral**: 1 a 2 cm bajo el ligamento inguinal, en la unión del tercio medio con el tercio medial, se identifica el pulso de la arteria femoral. La vena femoral se encuentra paralela y medial a la arteria. Se punciona en ángulo de 45° en dirección al ombligo.
  - **Vena yugular interna**: el paciente debe estar con el cuello extendido, ubicándose el operador a la cabeza del paciente. La cabeza se gira al lado contrario a la punción. Se ubica el triángulo formado por las ramas esternal y clavicular del esternocleidomastoideo y la clavícula. El abordaje central se realiza ubicando la arteria carótida común que es paralela, medial y profunda con respecto a la vena yugular interna. Se punciona en el vértice del triángulo, en dirección caudal hacia la mamila ipsilateral.
- Con técnica estéril, la vena se punciona con la aguja introductora conectada a una jeringa de 3 mL. Se aspira suavemente tanto al avanzar como al retirar la aguja, observando el reflujo de sangre.
- Una vez obtenido el flujo de sangre, se remueve la jeringa y se introduce la guía metálica suavemente a través de la aguja dentro del vaso, avanzado aproximadamente 1/3 de la guía sin forzar. Se debe visualizar el monitor cardíaco ante la eventualidad de latidos ectópicos.
- Retirar la aguja dejando la guía puesta y dilatar la piel y vena con el dilatador que viene en el equipo. Introducir el catéter sobre la guía asegurándose que el extremo de la guía quede visible en el extremo proximal del catéter antes de avanzarlo a la posición deseada. Finalmente, se retira la guía.
- Debe verificarse reflujo de sangre venosa al aspirar y confirmar la posición con radiografía. La punta del catéter debe ubicarse idealmente en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior (para las vías yugular o subclavia) o con la cava inferior (vía femoral).
- Fijar el extremo proximal del catéter a la piel con un punto y cubrir con apósito transparente estéril.

Complicaciones:

- Hemorragia del sitio de punción, en especial, si se ha puncionado la arteria vecina (carótida para la vena yugular, en el caso de la arteria subclavia puede llevar a un hemotórax, o femoral).

- Neumotórax (en las punciones yugular o subclavia).

Por la posible severidad de estas complicaciones es recomendable que estos procedimientos los ejecuten personas de experiencia y con el paciente monitorizado.

UTILIZACIÓN DE ULTRASONOGRAFÍA PARA INSTALACIÓN DE CATÉTERES VENOSOS CENTRALES

En los últimos años, la ultrasonografía se ha convertido en una herramienta de gran utilidad en la actividad clínica de las unidades de cuidados intensivos. La instalación de catéteres centrales bajo visión ecográfica es sin duda un aporte significativo, ya que entrega información anatómica para definir mejor el sitio de punción, identificando adecuadamente arteria y vena y disminuye el número de punciones, con lo cual disminuyen también los riesgos y complicaciones relacionados con el procedimiento (Figuras 77-7 a 77-10).

Es fundamental que quien realice el procedimiento esté debidamente entrenado en el uso de ultrasonografía y en instalación de catéteres centrales.

Equipamiento:

- En RN, el ecógrafo debe contar con un transductor lineal (tipo palo de golf) que permite visualizar partes pequeñas y estructuras vasculares.
- Dado que el ecógrafo y transductor no son estériles, se debe contar con algún *kit* (manga, elásticos y gel estériles), para cubrir el transductor, de manera de poder utilizarlo en el campo estéril en el que se va a trabajar.

Procedimiento:

- El ecógrafo y transductor deben limpiarse antes de ser utilizados en el paciente.
- Se realizará una evaluación previa de la anatomía, para identificar los vasos que puedan ser puncionados y los reparos anatómicos de cada paciente. Una vez que se

Figura 77-7. Corte transversal de zona femoral usando transductor lineal.

Figura 77-8. Imagen ecográfica se aprecian el corte transversal de vena femoral (marcada en azul) y arteria femoral (marcada en rojo).

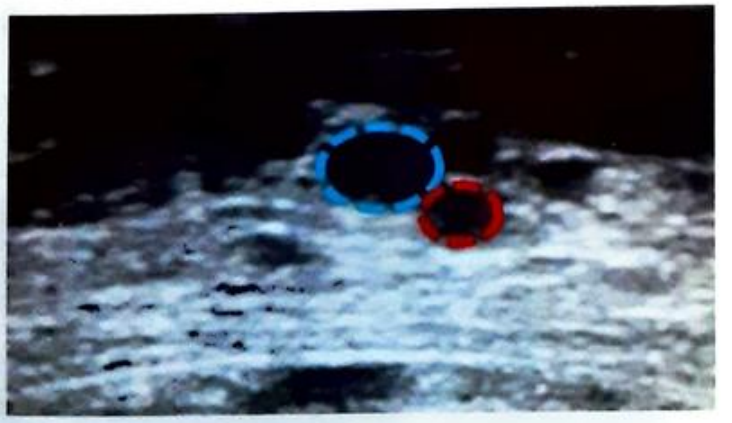
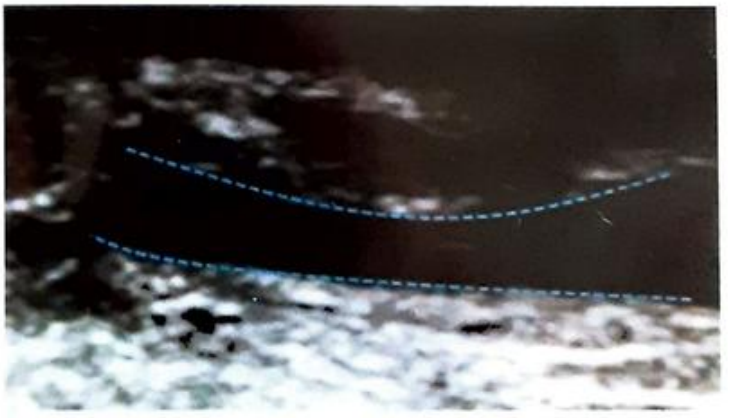


Figura 77-9 Corte longitudinal en zona femoral usando transductor lineal.

Figura 77-10. Imagen ecográfica se aprecia el corte longitudinal vena femoral marcado azul.



reconocen las estructuras y se decide cual será el sitio a puncionar, se procede a realizar la limpieza de la piel, preparación del equipo y campo. Se sugiere siempre evaluar más de un sitio y prepararlo, en caso de que no sea posible la instalación en una primera instancia.

INTRODUCCIÓN DE MICROCATÉTERES A TRAVÉS DE VENAS PERIFÉRICAS (PERCUTÁNEOS)

Pequeños catéteres de 23, 24 y 28 G pueden ser introducidos hasta una vena central a través de una vena periférica. Las venas más usadas para su introducción son: venas antecubitales, basílica, cefálica y axilar en la extremidad superior; la vena yugular externa en el cuello; y venas safena y poplítea en las extremidades inferiores.

Indicaciones:

- Accesos vasculares por tiempo prolongado, en especial, para nutrición parenteral.
- Administración de soluciones hiperosmolares.
- Son especialmente útiles en el prematuro de muy bajo peso.

Equipamiento:

- Paquete de ropa estéril, delantales, paños de campo, paño perforado y compresas.
- Guantes estériles, gorro y mascarilla.
- Solución jabonosa, agua destilada estéril y solución antiséptica (clorhexidina alcohólica al 0,5%).
- Pocillo y aplicador estéril para solución antiséptica.
- Cinta métrica estéril.
- Ligadura estéril.
- Catéter del tamaño seleccionado con aguja introductora.
- Suero fisiológico y heparina.
- Jeringa de 1 y 5 a 10 mL, llave de tres pasos y alargador venoso en "T".
- Pinzas Iris curvas y tijeras finas.
- Cintas adhesivas y gasas pequeñas estériles.

Procedimiento:

- El RN debe ser sedado e inmovilizado. Se prepara piel del sitio de inserción con solución jabonosa, la cual se retira con agua destilada; luego se debe pincelar con solución antiséptica.
- Determinar el largo del catéter requerido midiendo desde el sitio de inserción a la zona deseada para el extremo proximal.
- Con técnica estéril puncionar la vena seleccionada con la aguja introductora hasta observar el reflujo de sangre.
- Con la pinza Iris se toma el catéter aproximadamente 1 a 2 cm de la punta y se introduce a través de la aguja, avanzándolo lentamente hasta la posición deseada (catéter debe estar conectado a jeringa de 5 mL con suero fisiológico y heparina). Una jeringa de poca capacidad, como una jeringa de 1 mL, puede transmitir demasiada presión, lo que conduce a ruptura del catéter.
- Verificar reflujo de sangre venosa al aspirar con una jeringa.
- Retirar la aguja introductora, la que habitualmente se parte en dos, cuidando de no puncionar el catéter.
- Confirmar la posición con radiografía. La punta del catéter debe ubicarse en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior (para las vías yugular externa o de extremidad superior) o con la cava inferior (vía venas de extremidad inferior). El catéter debe ser radio-opaco.
- Fijar el extremo proximal del catéter a la piel con cintas adhesivas estériles y cubrir con gasa y cinta adhesiva estériles.

Complicaciones:

- **Infección**: es la más frecuente, en especial, por *Staphylococcus epidermidis*.
- **Trombosis**: intracardíaca, de vena cava (síndrome de vena cava superior) y de vena renal.
- **Embolias**: aéreas y pulmonar.
- **Ruptura del catéter**.
- **Perforación cardíaca o de otros vasos**: produciendo derrame pericárdico, pleural o extravasación mediastínica. Esta rara, pero grave complicación, se ha asociado más con posición intracardíaca.

DENUDACIÓN VENOSA

Las venas accesibles son la safena (justo en la zona anterosuperior al maléolo medial) y la yugular externa, ya que cruza el esternocleidomastoideo debajo del ángulo de la mandíbula.

Indicación. Acceso a vía venosa, cuando no es posible obtenerla por otros medios.

Equipamiento:

- Paquete de ropa estéril: delantales, paños de campo, paño perforado y compresas.
- Guantes estériles, gorro y mascarilla.
- Bisturí.
- Gasas estériles de 5 x 5 cm.
- Aguja e hilo de sutura.
- Catéter de silástic.
- Suero fisiológico y heparina.
- Jeringa y llave de tres pasos.
- Pinzas Kelly curvas, 2 pinzas finas.
- Solución jabonosa, agua destilada estéril y solución antiséptica (clorhexidina alcohólica al 0,5%).

Procedimiento:

- Realizar preparación quirúrgica de la piel (aseo con solución jabonosa, retirar esta con agua destilada, pincelar con clorhexidina y cubrir con paño de campo). Realizar una incisión transversa sobre el sitio seleccionado y luego realizar disección roma con la pinza Kelly hasta aislar la vena.

- Colocar 2 hilos de sutura alrededor de la vena, anudar el distal y usarlo para traccionar. Realizar una incisión oblicua en la vena e introducir el catéter (lleno de suero fisiológico con heparina) a la distancia deseada y anudar la ligadura proximal alrededor de la vena y el catéter.
- Cerrar la incisión de la piel con sutura y anudar, además, alrededor del catéter para su fijación. Cubrir con gasa y tela.

Complicaciones:

- Infección: lo más frecuente, hay que retirar el catéter y tratar con antibióticos.
- En prematuros pequeños, la denudación yugular externa bilateral se ha vinculado con síndrome de vena cava superior y quilotórax, por lo que debe evitarse.

CANULACIÓN DE ARTERIAS PERIFÉRICAS: RADIAL O TIBIAL POSTERIOR

Indicaciones. Monitorización frecuente de gases en sangre arterial cuando no es posible o ha fracasado la cateterización de arteria umbilical; y en monitorización de presión arterial continua.

Contraindicaciones:

- Alteración de coagulación sanguínea.
- Flujo colateral inadecuado de la arteria cubital.
- Evidencia de insuficiencia circulatoria en la extremidad superior.
- Infección o hematoma local o malformación de extremidad superior.

Precauciones generales:

- Documentación adecuada de la perfusión de la extremidad, antes del procedimiento. Verificar adecuado pulso de la arteria cubital (para el caso de arteria radial) o pedia (para la arteria tibial) a través de la palpación o uso de Doppler. Realizar Test de Allen. Elevar la mano del RN empuñada (si esto no es posible, masajear la mano después de comprimir las arterias) y comprimir directamente las arterias radial y cubital al mismo tiempo para obstruirlas, luego abrir la mano: la piel aparecerá blanqueada. Enseguida se descomprime solamente la arteria cubital y se observa el cambio de coloración de la mano, la que en 10 segundos debe tornarse totalmente rosada, cuando se llenan los capilares provenientes de la arteria cubital. El color rosado de toda la mano significa que la arteria cubital por sí sola es capaz de perfundir la mano en caso de que la arteria radial se obstruya (prueba de Allen positiva), y solo en este caso se puede proceder a realizar la punción radial.
- Dejar expuestos los dedos para evaluar la circulación distal al realizar la inmovilización.
- Nunca ligar la arteria.
- Tener cuidado de no introducir burbujas de aire al armar el circuito de infusión o al tomar muestra de sangre para exámenes.
- Nunca administrar un bolo rápido de solución a través de esta vía, porque hay un mayor peligro de embolización de aire o coágulos.
- Usar la vía arterial solo para extracción de sangre. Nunca infundir líquidos, fármacos o productos sanguíneos, con excepción de la solución heparinizada para su mantención.
- Realizar el lavado de la cánula de teflón y su conexión, infundiendo en forma lenta una mínima cantidad de solución heparinizada (0,3 a 0,5 mL), posterior a la toma de muestra sanguínea.
- Infundir la solución heparinizada de mantención en bomba de infusión a una velocidad máxima de 2 mL/h, ya que es solo para mantener la permeabilidad de la vía.
- Retirar la cánula de teflón al primer indicio de obstrucción, compromiso circulatorio o infección. Nunca infundir para remover los coágulos.
- Retirar la cánula de teflón tan pronto se discontinúe la toma de muestras arteriales seriadas o el monitoreo continuo de la presión arterial.
- Cambiar soluciones c/24 h, conexiones y equipo de fleboclisis cada 72 h.

Equipamiento:

- Bandeja y paño de campo estéril.
- Guantes estériles, gorro y mascarilla.
- Cánula de teflón N° 24 (2,5 cm de longitud).
- Conexión de extensión de teflón y llave de tres pasos.
- Equipo de fleboclisis con suero fisiológico más 1 U/mL de heparina (y 0,5 U/mL en < 1.500 g) para mantención de la vía, bomba de infusión continua.
- Jeringa de 10 mL con suero fisiológico o diluido al medio con agua destilada, más 1 U/mL de heparina para lavado.
- Transiluminador y Doppler ultrasonido (ambos optativos).
- Tablillas, férula o gasa larga en caso necesario, apósito transparente estéril, cinta adhesiva estéril, cinta de seda y cinta transpore para fijación de la cánula de teflón e inmovilización de la extremidad. Pinza de campo o Kelly recta para fijación de tablilla a cama del RN.
- Tórulas con solución jabonosa, agua destilada y solución antiséptica (clorhexidina alcohólica al 0,5%).
- Gasas cuadradas estériles (5 x 5 cm).
- Agregar equipo para instalación del transductor de presión arterial según indicación.

Procedimiento:

- Realizar lavado de manos.
- Adaptar la jeringa de 10 mL con suero fisiológico y la conexión de extensión de la cánula de teflón a ambos extremos de la llave de tres pasos, llenando el espacio muerto con suero.
- Localizar la arteria mediante palpación, transiluminación y Doppler ultrasonido.
- Preparar la piel sobre la arteria, realizando aseo con tórulas con solución jabonosa, la que se retira con tórulas con agua destilada y luego pincelando con tórulas con solución antiséptica.

- Inmovilizar la extremidad con muñeca en extension.
- Tomar el mandril de la cánula de teflón con los dedos pulgar e índice, para evitar su desplazamiento y penetrar la arteria en un ángulo de 30° a 45° con el bisel del mandril hacia arriba y en sentido proximal.
- Introducir la cánula hasta observar reflujo de sangre en la cámara del mandril, si esto ocurre retirarlo un par de milímetros e introducir la cánula de teflón totalmente en la arteria para luego retirar el mandril completamente. Observar si refluye sangre, si no lo hace retirar suavemente hasta que refluya, en ese instante conectar el teflón a la jeringa con solución e infundir lentamente, intentando introducir el teflón. Si no hay reflujo de sangre, retirar hasta el punto de entrada y volver a introducir, lateralizándola hacia un lado primero y luego hacia el otro.
- Conectar la extensión de la cánula de teflón, adaptada previamente a la llave de tres pasos la jeringa con suero fisiológico y verificar la adecuada canalización de la arteria, introduciendo lentamente suero fisiológico.
- Adaptar el equipo de flebóclisis al extremo libre de la llave de tres pasos y encender la bomba de infusión teniendo la precaución de girar la llave para permitir el paso del suero hacia el niño.
- Fijar la cánula de teflón, aplicar solución antiséptica y cubrir con apósito transparente estéril de manera que permita observar sitio de inserción de la cánula.
- Inmovilizar mano sobre tablilla y fijar esta última a la cama del RN, utilizando una pinza Kelly.
- Usar soluciones de mantención de la cánula, suero fisiológico adicionando 0,5-1 U/ml de heparina.

Complicaciones:

- Tromboembolismo, vasoespasmo y trombosis, pudiendo llegar a la gangrena.
- Infiltración de infusión.
- Infección.
- Hematoma.
- Daño a nervios periféricos.
- Hemorragia.
- Pseudoaneurisma.

BIBLIOGRAFÍA

Allen RW, Jung AL. Effectiveness of chest tube evacuation of pneumotorax in neonates. J Pediatr 1981; 99:629.

Ainsworth S, McGuire W. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD004219.

Ancora G, Sofritti S, Faldella G. Injuria isquémica difusa y severa de las extremidades: Una complicación de cateterización venosa umbilical. Am J Perinatol 2006; 23:1-4.

Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: Effects of position of the catheter tip, effects of heparin, effects of catheter design (end vs side hole), effects of catheter materials. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1.

Baserga M, Puri A, Sola A. The use of topical nitroglyceryn ointment to treat peripheral tissue isquemia secondary to arterial line complication in neonates. J Perinatol 2002; 22:416-19.

Benheinm A, North J. Pericariocentesis. En: MacDonald M, Ramasethu J, Rais-Bahrami K. Procedures in Neonatology. Filadelfia, EE.UU.: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

Centres for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of intravascular catheterrelated infection. MMWR 2002; 51(RR-10):1-36.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA *et al*, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). CDC Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi.

Faunes M, Pérez ME. Técnica de fijación por vía orotraqueal en recién nacidos. Rev. Pediatría al Día 2003; 19(1):27.

Fica A. Consenso nacional sobre infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales. Rev Chil Infect 2003; 20(1): 39-40.

Gallegullos J, Olavarría MV. Cateterismo y canulación de vasos sanguíneos. En: Gallegullos J, Olavarría MV. Manual de cuidados intensivos neonatales. Santiago, Chile: Mediterráneo, 1987.

Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. N°: CD004498.

Lai NM, Taylor JE, Tan K *et al*. Antimicrobial dressings for the prevention of catheter-related infections in newborn infants with central venous catheters. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD011082.

Lee Marbán S. Punción lumbar. Punción vesical suprapúbica. En: MacDonald M, Ramasethu J. Atlas de procedimientos en neonatología. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2005.

MacDonald M. Cateterismo de la arteria umbilical y cateterismo de la vena umbilical. En: Mac Donald M, Ramasethu J. Atlas de procedimientos en neonatología. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2005.

MacDonald M, Eichelberger M. Canulación arterial periférica. En: MacDonald M, Ramasethu J. Atlas de procedimientos en neonatología. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2005.

Pérez ME, Faunes M, Avaca M *et al*. Uso de catéter central insertado periféricamente por vía percutánea en recién nacidos. Rev Pediatría al Día 2002; 18(1):27-31.

Rais Bahrami K. Intubación endotraqueal. En: Mac Donald M, Ramasethu J. Atlas de procedimientos en neonatología. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2005.

Rais Bahrami K, Eichelberger M. Colocación de tubos de toracostomía. En: MacDonald M, Ramasethu J. Atlas de procedimientos en neonatología. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2005.

Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002772.

Tapia JL, Ventura-Junca P, Gonzalez H *et al*. Cateterismo umbilical arterial: seis años de experiencia. Rev Chil Pediatr 1986; 57:133.

Tyson KR, Schwartz MZ, Clifford CM. Balanced thoracic drainage is the method of choice to control intrathoracic pressure following repair of diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1988; 40:415-17.

Vásquez P, Burd A, Mehta R *et al*. Resolution of peripheral artery catheter-induced ischemic injury following prolonged treatment with topical nitroglycerin ointment in a newborn: A case report. J Perinatol 2003; 23:348-50.

TRANSPORTE NEONATAL

78

A. Estay N. • M. Alcaide A. • D. Hurtado P.

Con el desarrollo y complejización de las unidades de cuidado intensivo neonatales (UCIN) en las últimas décadas, surge la necesidad de transferir los recién nacidos (RN) que requieren cuidados especializados a centros de mayor capacidad resolutiva. El traslado del RN se transforma así en un eslabón esencial y de vital importancia, dado que forma parte integral de las acciones de salud orientadas a disminuir la morbimortalidad perinatal. En 1976 se implementa en los EE.UU. el sistema de regionalización de cuidados perinatales que define tres niveles de atención en las unidades que atienden al RN. Desde esa fecha surgen los servicios de transporte para el cuidado neonatal, los cuales experimentan un gran desarrollo y determinan un importante impacto en la disminución de la mortalidad perinatal.

Traslado neonatal en Chile. En Chile, debido a su geografía y regionalización, la atención de salud pública está organizada en Servicios de Salud Regionales donde están establecidos los niveles de atención. Sin embargo, no existe un programa nacional ministerial de traslado neonatal (TN). Algunos centros hospitalarios del sistema público han desarrollado en los últimos años equipos de TN para satisfacer las necesidades de derivación desde y hacia centros de mayor complejidad. Paralelamente, el Ministerio de Salud creó hace unos años los llamados Servicios de Asistencia Médica de Urgencia (SAMU), tanto en el área metropolitana y en las regiones, quienes se han encargado del traslado de los pacientes graves, por lo que se han desarrollado mejor los sistemas de traslado en la última década, sin embargo, no existen equipos específicos para el traslado neonatal. Por otra parte, en el área privada se han desarrollado servicios especializados de TN, tanto aéreos como terrestres que colaboran con el sector público en esta área.

Idealmente, un programa de TN debiera contemplar una estructura en la cual cada centro terciario está intercomunicado eficientemente con los centros secundarios y primarios bajo su área, lo que permitiría conocer las necesidades, distancias y dificultades geográficas de cada región, para así poder definir el tipo de transporte que asegure un traslado seguro y exitoso.

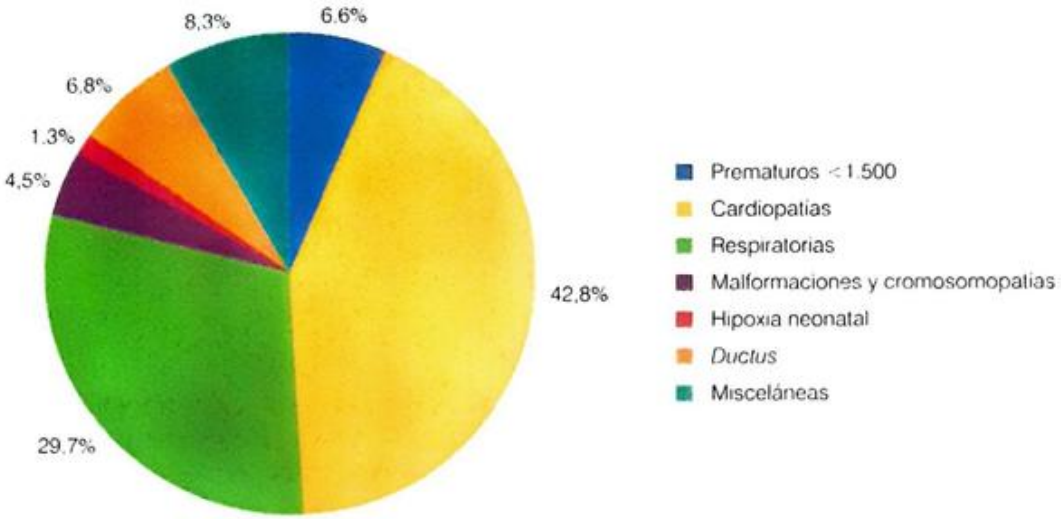
Traslado y atención prenatal. En la medida que la cobertura y los cuidados de los programas de atención prenatal mejoran es más factible que los RN que tengan mayor riesgo nazcan en centros especializados, dado que transferir al binomio madre-hijo al nivel terciario es sin duda la mejor estrategia para el traslado perinatal. Sin embargo, a pesar de esta recomendación aún existen RN que nacen en centros donde no es posible proporcionar todos los cuidados que requieren y en estos casos la precocidad con que se tome la decisión de trasladar a estos pacientes a un centro de mayor complejidad puede ser determinante en su pronóstico vital.

Programa traslado neonatal UC. Desde el año 1978 el Hospital Clínico de la Universidad Católica ha implementado un programa de TN, el cual se ha ido perfeccionando a través del tiempo para entregar un óptimo cuidado intensivo durante el transporte de los RN que se derivan a nuestro centro, para una atención especializada y de mayor complejidad. Para ello cuenta con personal profesional que incluye la participación de neonatólogos, enfermeras, matronas, terapistas respiratorios y personal de ambulancia, entrenados y especializados en el TN. Cuenta además con un vehículo de transporte terrestre, debidamente equipado y adaptado para el óptimo desempeño de un traslado con todas las necesidades de cuidados intensivos para el RN, con una autonomía de 48 h.

Durante el período comprendido entre 1996 y 2016 nuestro equipo de TN ha realizado 1.206 traslados hacia el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile. La gran mayoría de los RN trasladados estaba en situación crítica, con variados diagnósticos, dentro de los cuales destacan pacientes con cardiopatías, trastornos respiratorios graves, hipertensión pulmonar persistente, afecciones que requieren de intervención quirúrgica, infección connatal e hipoxia perinatal, entre otros (ver Figura 78-1).

En los últimos años, el 70% de los TN realizados hacia la UC provienen del sistema público del área metropolitana y provincias, a diferencia del 52% en el período comprendido entre 1996 y 2006. En tanto que los centros privados constituyen actualmente el 30% de los TN. Este incremento en la derivación del sistema público, obedece probablemente

Figura 78-1. Diagnóstico en 1.595 RN trasladados hacia Hospital Clínico UC, 2001-2016. Como se observa, las cardiopatías congénitas que requieren resolución quirúrgica junto a problemas respiratorios graves, constituyen las principales patologías trasladadas hacia la UCI Neonatal UC. Cerca de la mitad fueron realizados por el equipo de traslado UC.



a nuevas políticas de gestión del Ministerio de Salud, que permite el traslado de RN en situación crítica o cuando el sistema público no cuenta con la disponibilidad de camas de intensivo neonatal para recibir a los RN que requieren atención especializada.

Organización del personal. La organización del equipo de transporte incluye actualmente, un neonatólogo coordinador, enfermera y/o matrón(a), a cargo del programa de TN, quienes tienen la responsabilidad de formar, entrenar y acreditar a los integrantes del equipo de traslado. Establecer normas, recomendaciones y velar por el cumplimiento de estas. Realizar evaluación continua de la calidad del servicio entregado, analizando los incidentes e implementando programas de intervención para evitar eventos adversos que pudieran presentarse durante los traslados, mantener actualizada la base de datos de los pacientes y programar la capacitación continua del personal. Los neonatólogos, enfermeras y terapistas ventilatorios deben tener experiencia y formación en la atención de paciente UCIN, además de haber recibido entrenamiento y estar acreditados en transporte neonatal. Deben cumplir con un sistema rotativo de turnos de llamada, que funciona paralelamente a los turnos de la asistencia intrahospitalaria.

Gestores de traslado. Un eslabón fundamental actualmente lo cumplen los enfermeros y enfermeras a cargo de la gestión de traslado, que realizan turnos de 24 h realizando la coordinación para el transporte de los pacientes hacia la Red de Salud UC-CHRISTUS. Reciben las necesidades y solicitudes desde otros centros del sistema público o privado, obtienen el máximo de información del paciente que requiere ser trasladado, verifican la autorización previsional, notifican y transmiten estas a las unidades de paciente crítico y contactan a los profesionales del centro referente y el centro receptor.

Equipamiento. Idealmente, un sistema de transporte debe mantener en su equipamiento siempre listo y en óptimas condiciones para salir apenas se lo requiera, en particular para el TN se debe disponer de:

Incubadora de transporte. Esta provee un ambiente térmico adecuado, protegido y con gran visibilidad, accesos adecuados para las conexiones de los equipos, permite realizar todo tipo de intervenciones en el RN, un sistema adecuado de fijación interna para asegurar la posición del paciente y evitar un posible desplazamiento durante el traslado aéreo o terrestre.

Ventilador de traslado. Es necesario utilizar un ventilador confiable para la realización de los traslados. Actualmente, en nuestro servicio empleamos un ventilador híbrido que puede proporcionar tanto ventilación mecánica sincronizada, como también ventilación de alta frecuencia. En pacientes graves que cursan con hipertensión pulmonar persistente e insuficiencia respiratoria se puede asociar con óxido nítrico inhalado.

Óxido nítrico inhalado (NOi). El equipo de ventilación cuenta con la posibilidad de suministrar NOi, está conformado de cilindros de transporte con el tamaño y autonomía adecuados. Este gas es utilizado en situaciones de HPP severa, para aquellos pacientes con un índice de oxigenación mayor o igual a 20 y a los que ya están recibiendo esta terapia en el centro referente previo de su traslado.

Camilla de traslado. Plegable, que resista el peso de la incubadora, con adecuado centro de gravedad para proporcionar mayor estabilidad durante el desplazamiento, que tenga sistema de fijación seguro en la ambulancia, avión o helicóptero.

Monitor multiparámetro. Monitor cardiorrespiratorio que permita medir en forma continua los signos vitales y parámetros que dan valiosa información, ECG, frecuencia cardíaca, saturación arterial, frecuencia respiratoria, presión arterial invasiva y no invasiva. Deben estar visibles y disponibles para la evaluación continua del paciente, así como ante la necesidad de establecer maniobras de reanimación para salvar y mantener la vida del paciente durante el traslado.

Medicamentos e insumos. Siempre listos con *stock* actualizado para ser utilizados en cualquier momento, deben ser de uso exclusivo para el TN, permanecer en maletines de adecuado tamaño especialmente diseñados y/o adaptados, de fácil transporte y acceso, debidamente ordenados de tal forma que cada miembro del equipo de traslado conozca la ubicación de su contenido. Es importante saber las dimensiones y peso de cada maletín para su utilización en los distintos medios de transporte empleados, ambulancia, avión o helicóptero. Es recomendable que cada maletín tenga en un lugar visible un listado que permita la revisión periódica del *stock* de medicamentos e insumos incluyendo fechas de vencimiento e indemnidad de los envoltorios. El personal de enfermería o el matrón(a), que realiza el traslado debe reponer todos los insumos y al final poner el sello de seguridad a cada uno de los maletines utilizados. Paralelamente, debe solicitar la carga de los balones de gases clínicos y dejar conectados los equipos a una fuente de poder para cargar las baterías.

MEDIOS DE TRANSPORTE

Ambulancia. El transporte terrestre es el más utilizado para traslados cortos. Tiene la ventaja que es de menor costo, cuenta con buen espacio interior, generalmente no está impedido de operar frente a malas condiciones climáticas, aunque tiene la desventaja de ser un medio lento sujeto a las condiciones de tráfico. Debe estar acondicionado para trasladar en forma segura una incubadora de traslado neonatal, con adecuados anclajes, soportes de fleboclisis, equipamiento de monitoreo y disponibilidad de asientos con cinturones de seguridad para el equipo humano de TN (2 a 3 miembros) con sus respectivos maletines. Debe proveer una adecuada fuente de poder con sus respectivos enchufes para los equipos eléctricos, con corriente de 220 volt. Así como oxígeno y aire comprimido para el funcionamiento del ventilador de traslado, en cantidad suficiente para cubrir una distancia de al menos 300 km. Según necesidad debe proporcionar calefacción o aire acondicionado y tener el espacio suficiente para las maniobras que requiera realizar el equipo médico, durante el traslado para una óptima atención del RN. Es recomendable una expedita comunicación con el conductor y su asistente, de tal forma de planificar el traslado de la forma más segura y eficiente. El personal de ambulancia debe tener entrenamiento en el funcionamiento de los equipos empleados en el traslado, dominar todas las conexiones entre el equipamiento y la ambulancia, así como conocimientos básicos de la atención del RN durante un traslado, en caso de que se requiera ayuda adicional.

Traslado aéreo. Es una forma muy eficiente en el traslado de paciente crítico neonatal, especialmente empleado para cubrir grandes distancias, requiere de personal altamente capacitado, con entrenamiento y conocimientos de fisiología de vuelo. Actualmente, se requiere acreditación de la Dirección Aeronáutica Civil para poder realizar TN en medios aéreos, tanto para Chile como para traslados internacionales. Gran parte del equipo de traslado UC ha sido acreditado para efectuar traslados aéreos.

Helicóptero. Tiene la ventaja de recorrer en poco tiempo distancias de hasta 300 km, es versátil, capaz de despegar y aterrizar en forma expedita, no es afectado por el tráfico urbano, pero tiene la limitación de requerir una zona adecuada para el aterrizaje cerca del hospital de destino, es afectado por el mal tiempo, alto costo operacional, acceso al paciente restringido durante el vuelo, así como con los procedimientos debido a un limitado espacio interior, vibración e intenso ruido.

Avión ambulancia. Gran eficiencia en los traslados de largas distancias, espacio interior adecuado para la atención del paciente, con razonable acceso para procedimientos durante el vuelo, su limitación es que requiere aeropuerto y conexión con ambulancia terrestre para llegar con el paciente al centro de destino.

COMUNICACIONES

Elemento fundamental del programa de TN, dependiendo del grado de desarrollo del programa, la comunicación puede establecerse con una central de llamadas a cargo de un médico especializado, quien recibe la solicitud de traslado del centro referente, evalúa poder resolutivo del centro terciario de destino, decide si es apropiada la indicación de traslado, considera factibilidad operativa, disponibilidad de cupos, entrega información a la UCIN, comunica y coordina las acciones del nivel terciario, con el centro referente y el equipo de traslado.

En la Unidad de Neonatología del Hospital Clínico de la Universidad Católica el sistema opera con la comunicación y solicitud a los gestores de traslado, así como directamente entre el centro referente y la UCIN, donde existe un neonatólogo las 24 h del día. Una vez que el centro referente realiza la solicitud de traslado y esta es aceptada (generalmente vía telefónica) se activa el sistema que permite coordinar en forma rápida y eficiente este proceso.

PROTOCOLO DE TRASLADO

I. Preparación para el traslado:

1. Recopilación de información. Desde el momento que se recibe la solicitud de traslado, el neonatólogo responsable solicita detalles del paciente. Estos datos son incorporados a un formulario que incluye datos del centro referente, del médico solicitante, identificación del paciente, nombre de la madre, previsión del RN, antecedentes clínicos y de laboratorio

disponibles, medicamentos utilizados, accesos vasculares, soporte ventilatorio, drenajes y necesidad de apoyo hemodinámico. Todo lo cual permite definir el tipo de transporte y la preparación previa del soporte necesario para el TN.

2. Recomendaciones para estabilización. Con la información recibida el neonatólogo da las primeras recomendaciones al médico que refiere al RN, esta es una fase fundamental que ha demostrado ser un elemento clave en la estabilización del RN, lo que favorece un traslado exitoso.

3. Información a los padres y trámites administrativos. Paralelamente es necesario confirmar que los padres estén en conocimiento de la necesidad de traslado del RN, en qué consiste y cuáles son los riesgos existentes, solicitar el consentimiento informado e iniciar los trámites del proceso de admisión al hospital de referencia. En nuestro país esto es muchas veces engorroso y demora el traslado de un niño crítico, lo que no debiera ocurrir. Idealmente, con un sistema de regionalización bien organizado, con convenios establecidos, esto no demora el TN.

4. Confirmación del traslado y llamada al equipo de turno de traslado. Una vez confirmado el traslado por ambos centros, se procede a la notificación del equipo de llamada el cual tiene un plazo definido para presentarse en el Servicio (muchas veces el equipo ya se ha alertado previamente) y se informa al centro referente la hora estimada de llegada, la que en situaciones de urgencia no debiera demorar más de 1 h.

5. Preparación del equipo y medicamentos para el traslado. Con la información obtenida, el médico indica los medicamentos que requieren prepararse: drogas vasoactivas, prostaglandinas, sueros, surfactante, óxido nítrico (NOi), tipo de ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia. Se preparan estos medicamentos en las bombas de infusión necesarias, se revisa el equipamiento, su autonomía y funcionamiento, de acuerdo al tiempo estimado de traslado se verá la necesidad de llevar baterías extras y cargas de gases clínicos adicionales.

II. Llegada al centro de referencia

1. Evaluación del paciente. Una vez en el centro referente el equipo de traslado se hace cargo del paciente, obtiene la información de parte de los profesionales a cargo del RN, tratamientos indicados, exámenes de laboratorio y radiografías. Evalúa la condición clínica del paciente, necesidad de soporte ventilatorio, estabilidad de vía aérea, condición cardiovascular, hemodinámica, diuresis y necesidad de drenajes previo de su traslado.

2. Comunicación con los padres. Se informa a los padres de la condición clínica del RN, detalles del traslado, sus riesgos, características del centro receptor, cómo dirigirse y comunicarse con este (idealmente entregar información por escrito en folleto), solicitar firma del consentimiento informado y explicar trámites administrativos si se requieren.

3. Estabilización. Esta es una parte fundamental del TN, una vez que el equipo se hace cargo del paciente en el centro referente. Debe hacerse todos los esfuerzos por lograr la máxima estabilización, que la condición del niño nos permita, previo de la salida hacia el centro de derivación, para lo cual consideramos lo siguiente:

Condición respiratoria. Estabilización de la vía aérea, debe considerarse la necesidad de intubación ET y si ya está intubado se verifica un adecuado funcionamiento y fijación del tubo endotraqueal, (TET) si el paciente presenta un neumotórax que no ha sido resuelto se procede a su drenaje y conexión a válvula de Hemlich. Si presenta un cuadro compatible con EMH evaluar la necesidad de indicar la primera dosis de surfactante.

Debe ajustarse los parámetros de ventilación mecánica con el objetivo de evitar la hipoxemia, aunque con prudencia para evitar la hiperventilación y el volutrauma; decidir la necesidad de usar la modalidad ventilatoria con alta frecuencia, el uso de NOi, el equipo de transporte debe estar preparado y entrenado para la utilización de bolsa de reanimación, idealmente capaz de entregar PEEP y/o una bolsa autoinflable, ambas con manómetro de presión en la línea para el adecuado control de los parámetros de una asistencia respiratoria manual como respaldo, en que por situaciones de fuerza mayor el ventilador de transporte no tenga un adecuado funcionamiento.

Accesos vasculares. Se verifica el óptimo funcionamiento de las vías existentes, si no son adecuadas se procede a la instalación de accesos vasculares que permitan la administración de todo tipo de infusiones mediante bombas de infusión continua, de esta forma durante el traslado se mantiene el suministro de volumen, drogas vasoactivas, sedantes, analgésicos, etc. En ciertas circunstancias puede ser necesario la inserción de catéteres umbilicales o la utilización de un acceso intraóseo.

Antibióticos. Si existe la sospecha de infección connatal y dependiendo del tiempo estimado de viaje se puede indicar la primera dosis de antibióticos previa toma de hemocultivos.

Monitoreo de diuresis. Si el paciente está intubado y con sedación, si requiere control estricto de los fluidos, está usando diuréticos o si se estima un trayecto prolongado, debe insertarse una sonda Foley para un adecuado monitoreo de la diuresis.

Control de temperatura. El paciente debe trasladarse en las mejores condiciones de temperatura ambientales en la incubadora de transporte, de acuerdo a las tablas de termoneutralidad, especialmente en los RN prematuro < de 1.500 g que son muy susceptibles a la hipotermia. Debe evitarse el calentamiento muy acelerado > 1 °C/h, ya que esta práctica se ha asociado con mayor mortalidad y con un aumento de la morbilidad.

Monitoreo multiparámetro. Previo a su salida desde el centro referente el RN debe estar monitorizado con monitor cardiorrespiratorio, saturación arterial, control de presión arterial no invasiva y si se cuenta con una vía arterial el monitoreo debe ser en lo posible invasivo. Es importante saber que esta señal puede ser interferida durante el traslado, especialmente si es en helicóptero.

Antes de salir chequear acciones para prevenir complicaciones durante el traslado.

Prevención de complicaciones:

- Revisar TET y su fijación.
- Realizar aspiración de TET y sonda gástrica.
- Asegurar vías venosas y arteriales.
- Prevenir enfriamientos, incubadora debe estar con la temperatura óptima 36°.
- Drogas y bombas de infusión bien identificadas (goteo y concentración).
- Usar red central de gases.
- Mantener conectado el dispositivo manual de ventilación.
- Mantener seguridad del RN y personal de traslado.

4. Comunicación con centro receptor. Debe mantenerse una comunicación frecuente con el médico de la UCIN que recibirá al paciente, informando los requerimientos especiales y la condición de gravedad del paciente. Se entregan detalles del momento de salida y tiempo estimado de llegada, lo cual permite coordinar lo necesario para la recepción del RN en la UCI de destino.

III. Traslado

Durante el traslado el paciente se mantiene en constante evaluación clínica con adecuado monitoreo de su condición cardiorrespiratoria, hemodinámica y signos vitales. Muchas veces es necesario implementar o realizar ajuste de terapias, como aporte de volumen, indicar o modificar la velocidad de infusión de drogas vasoactivas, reforzar la administración de sedoanalgesia, usar paralizantes. En todo momento debe mantenerse la asepsia y antisepsia, debe haber un control continuo de cargas de gases y baterías. Paralelamente, es necesario un adecuado control de velocidad y temperatura de la ambulancia e informar al centro receptor del estado del RN.

Mientras se realiza el TN pueden presentarse emergencias no previstas, durante las cuales en ocasiones es recomendable detener la ambulancia para la realización de ciertos procedimientos, por ejemplo, intubar o reintubar al RN.

En ciertas situaciones con un RN en extrema gravedad y bajo condiciones de tráfico muy densas, se puede solicitar el apoyo de carabineros para optimizar al máximo el desplazamiento, hasta lograr un trayecto más fluido.

IV. Llegada a centro receptor

Una vez en el centro de destino, se entrega el paciente con la información del comportamiento del paciente durante el traslado, colabora en su estabilización, se completan los formularios de TN y se hace entrega de estos con los detalles de la evolución clínica del paciente, con registros médicos, de enfermería y se deja nota en la ficha del RN. Finalmente, se procede a la revisión, reposición y reubicación del equipamiento utilizado.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Fisiología de vuelo. Debe considerarse que durante un traslado aéreo disminuye la presión parcial de los gases, lo que implica que en la medida que aumenta la altura sobre el nivel del mar, disminuye la presión barométrica, esto se traduce en un aumento de los requerimientos de FiO_2 para lograr una saturación adecuada, efecto que se produce aun en aviones con cabinas presurizadas.

Expansión de los gases atrapados en compartimientos. Estos experimentan un aumento de su volumen en forma inversamente proporcional a la presión barométrica, es muy importante conocer este comportamiento en situaciones en que el paciente presenta un neumotórax y/o distensión abdominal, por lo que debe procurase un adecuado drenaje torácico y una sonda gástrica a caída libre, que puede ser aspirada frecuentemente durante el vuelo.

Otro fenómeno importante es la **caída de la temperatura ambiental** la cual se afecta en forma inversamente proporcional a la altura, por lo que debe ponerse especial cuidado en la termorregulación del RN. Es muy importante que el equipo de transporte aéreo esté altamente entrenado y familiarizado con todas estas variables.

CONCLUSIÓN

El éxito de un programa de traslado neonatal depende de múltiples variables, entre ellas: la formación de redes asistenciales intercomunicadas en forma eficiente, que permitan coordinar con la máxima eficacia los trámites administrativos, para no retrasar el traslado del RN; una adecuada retroalimentación para elegir el mejor momento de derivación y optimizar el manejo previo del paciente; del trabajo multidisciplinario del personal especializado en TN, que debe estar acreditado y en constante capacitación. Así como también de la evaluación de los posibles eventos adversos que se presentan durante el TN, con un riguroso registro y seguimiento de estos, lo que constituye el control de calidad para entregar un óptimo servicio de TN.

BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Pediatrics. Guidelines for Air and Ground Transportation of Pediatric Patients. Pediatrics 1986; 78(5):943-50.

Bhende MS, Allen WD Jr. Evaluation of a Capno-Flo resuscitator during transport of critically ill children. Pediatr Emerg Care 2002; 18(6):414-16.

Brink LW, Neuman B, Wynn J. Air transport. Pediatr Clin North Am 1993; 40(2): 439-456.

Butterfield LJ. Historical perspectives of neonatal transport. Pediatr Clin North Am 1993; 40(2):221239.

Chen P, Macnab AJ, Sun C. Effect of transport team interventions on stabilization time in neonatal and pediatric interfacility transports. Air Med J 2005; 24(6):244-47.

Commission on Accreditation of Medical Transport Systems (CAMTS). Accreditation Standards, 4ª ed, 1999.

Day SE. Intra-Trasport Stabilization and management of the pediatric patient. Pediatr Clin North Am 1993; 40(2):263-74.

Fenton AC, Leslie A. Who Should Staff Neonatal Transport Teams? Early Hum Dev 2009; 85(8):487-90.

Hulsey TC, Pittard WB 3d, Ebeling M. Regionalized perinatal transport systems: association with changes in location of birth, neonatal transport, and survival of very low birth weight deliveries. J S C Med Assoc 1991; 87(12):581-84.

Kumar PP, Kumar CD, Shaik F *et al.* Transported Neonates by a specialist team-how STABLE are they. Indian J Pediatr 2011; 78(7):860-62.

Moreno Hernando J, Thió Lluch M, Salguero García E *et al.* Recomendaciones sobre transporte neonatal. Asociación Española de Pediatría. An Pediatr (Barc) 2013; 79(2):117.e1-117.e7.

Ohning BL, Smith J, Pittard WB. Monitoring of the Neonatal Patient: The Transport Environment. Neonatal Intensive Care 1996; 9(4):36-38.

Organización Panamericana de la Salud. AIEPI Neonatal Intervenciones basadas en evidencia. 2ª ed. 2010.

Orr RA, Felmet KA, Han Y *et al.* Pediatric Specialized Transport Teams Are Associated With Improved Outcomes. Pediatrics 2009; 124(1):40-48.

SEGUIMIENTO DE PREMATUROS Y NIÑOS DE ALTO RIESGO

79

I. D'Apremont O. • R. Moore V.

SITUACIÓN ACTUAL Y MAGNITUD DE LA PREMATURIDAD

La prematuridad representa, en la actualidad, uno de los problemas más importantes de la salud infantil. Por alguna razón, su visibilidad es discreta, así como el trabajo que desempeñan los equipos perinatales de obstetras y neonatólogos.

Entre el 7% al 10% de los embarazos terminan antes de las 37 semanas de gestación y en su conjunto es la primera causa de mortalidad infantil, seguida por las malformaciones congénitas. Del grupo de prematuros, los prematuros de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN < 1.500 g) representan el 1% al 2% de todos los recién nacidos vivos (RNV), dependiendo de las estadísticas regionales y de los países.

Es indudable que en el mundo la prematuridad está aumentando, se estima que cada año el número de nacimientos prematuros alcanza casi 15 millones. Esta cifra reportada en 2012, con datos provenientes del 2010 de 184 países, representa el 11,1% de los nacidos vivos, con grandes variaciones geográficas (rango del 5% en varios países europeos, hasta 18% en algunos países africanos), además de tasas en aumento, incluso en países desarrollados como los EE.UU. con el 12%.

Las causas son multifactoriales, entre ellas: las expectativas de los avances terapéuticos de las unidades de cuidados intensivos neonatales, que logran mejor supervivencia de los RN prematuros; el avance en los cuidados perinatales; las técnicas de reproducción asistida; el incremento de la edad materna al momento del embarazo; los embarazos múltiples; el nivel educacional materno; por último, la situación social, laboral y de estrés.

Terapias como el uso de esteroides antenatales, el acceso a surfactante, la disponibilidad de ventilación de alta frecuencia y óxido nítrico inhalatorio permiten la sobrevida de niños cada vez más prematuros, pero no han logrado reducir la morbilidad a largo plazo. De allí la importancia de conocer la evolución a través del seguimiento a largo plazo.

En nuestro siglo, la tasa de supervivencia de los prematuros, no es el mejor indicador de calidad de atención de una unidad neonatal, sino la sobrevida sin discapacidad. La progresiva sobrevida, puso en evidencia el mayor riesgo de secuelas de los prematuros más inmaduros, apareciendo el doble o triple de incidencia de parálisis cerebral, ceguera, hipoacusia y retraso mental de lo reportado en la población infantil nacidos de término. Los programas de seguimiento a más largo plazo (más de 2 años de EC), han reportado sistemáticamente trastornos de lenguaje, dificultades en el aprendizaje, problemas en la coordinación visomotora y en la integración social.

Por ello, las unidades neonatales para conseguir un mejor desarrollo neurológico y emocional han cambiado sus paradigmas y han centrado el cuidado del recién nacido en el desarrollo y en la familia. Se cuida el ambiente, disminuyendo el estímulo agresivo, acústico, visual o táctil y se ha incorporado y educado activamente a los padres en el acompañamiento, alimentación y cuidado del niño/a mientras permanece hospitalizado.

En este dinámico contexto, y a medida que aumenta el número de niños que egresan de las unidades neonatales, se hace más importante detectar precozmente sus posibles problemas médicos y de neurodesarrollo, de modo de procurar para ellos un tratamiento oportuno. El examen pediátrico general no es suficiente, se necesitan más evaluaciones y los padres necesitan más apoyo.

OTROS NIÑOS SUSCEPTIBLES DE SEGUIMIENTO

No solo los RNMBPN merecen especial atención, a ellos se les suman los prematuros tardíos (> 32 y < de 37 semanas) y los demás RN de alto riesgo. Está claro que la gran lección la ha dejado nuestra ocupación alrededor de los prematuros, pero el concepto se extiende ampliamente hacia aquellos RN gravemente enfermos, así como aquellos portadores de malformaciones congénitas (quirúrgicas o no). Aquellos niños son altamente susceptibles de haber sufrido noxas de grado variable, que dejarán consecuencias nutricionales, en el neurodesarrollo o en el ámbito bio y psicosocial que deben ser acompañados con un programa de seguimiento adaptado del niño prematuro (Tabla 79-1). Se recomienda que cada unidad decida los criterios de aquellos egresados que necesiten un seguimiento especializado.

Tabla 79-1. Criterios para un programa de seguimiento

Factores de riesgo
RNMBPN: < de 1.500 g o < de 1.250 g o < de 1.000 g
Prematuros tardíos: 32 a 36 semanas
RN pequeño edad gestacional severo
Malformaciones congénitas
Cardiopatías con repercusión hemodinámica
Anormalidades neurológicas: microcefalia, síndrome convulsivo, meningitis, hemorragia intraventricular, hiperbilirrubinemia
Hernia diafragmática, requerimiento óxido nítrico
ECMO
Asfixia, terapia hipotermia
Niños con requerimientos especiales: O, domiciliario, traqueostomía, gastrostomía, ostomías, monitor de apneas
Problemas sociales: consumo de droga materno, abuso infantil

El cuidado especial de este equipo de seguimiento, liderado por un neonatólogo o un pediatra entrenado, está dirigido para la detección precoz de problemas de crecimiento, desarrollo, enfermedades crónicas u otros trastornos que pudieran progresar hacia alteraciones permanentes. Es, además, la instancia de nueva contención a la familia y la transición a la pediatría, que involucra fuertemente a los padres y cuidadores.

Desde el punto de vista académico, los programas de seguimiento entregan una información valiosa a los equipos obstétricos, neonatales y pediátricos, sobre resultados y proyecciones de todas las intervenciones realizadas y representa un muy interesante foco de investigación.

EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO DE SEGUIMIENTO

El equipo multiprofesional que trabaja en el seguimiento de los niño/as prematuros y de alto riesgo, tiene como misión proveer continuidad en el manejo especializado a los egresados de una unidad neonatal e incentivar su inserción en la sociedad con el mínimo de discapacidades. Los equipos están conformados por médicos especialistas y profesionales de ciencias de la salud (psicólogo, kinesiólogo, terapeuta ocupacional) y, en caso de problemas sociales, el trabajador social.

TERMINOLOGÍA DE PREMATURIDAD

La OMS define recién nacido (RN) pretérmino: el nacido antes de la 37 semanas de edad gestacional (EG).

A su vez, se subdivide según EG en:

Prematuro extremo: el nacido antes de las 28 semanas EG.

Muy prematuro: entre las 28 < de 32 semanas

Prematuro tardío: el nacido con 32 semanas de EG y antes de las 37 semanas de EG.

Sin embargo, dado que muchos grupos que realizan seguimiento usan el concepto de ingreso a los sistemas de controles en < de 32 semanas, operacionalmente dividen a los prematuros en RNMBPN (< de 32 semanas) y prematuros tardíos (32 a 36 semanas).

PROTOCOLIZACIÓN DEL ALTA, CONTROLES Y COMBINACIÓN CON EL PEDIATRA DE ATENCIÓN PRIMARIA

Pre-alta. El alta se debe planificar con cuidado, intentando resolver el máximo de situaciones que puedan y deben hacerse en ambientes controlados, evitando el deambular innecesario en los servicios de salud que expone a los niños a enfermedades y contagios.

Proponemos una lista de comprobación (*Check List*) de prealta en Tabla 79-2.

Es habitual que luego del alta de una unidad neonatal, se piense que el niño solo debe ser controlado por neonatólogos o exclusivamente por los médicos que realizan seguimiento, sin embargo, la mayoría de los países cuenta con un buen sistema de atención pediátrica primaria, con accesos a vacunatorios, atención de urgencia y terapia ambulatorios. Los países desarrollados recomiendan fuertemente que la atención sea coordinada entre los equipos de atención primaria y los de seguimiento, de esta manera el niño sigue inserto en su sistema de salud, pero agrega la guía de los especialistas en seguimiento. Eso sí, se requiere de capacitación permanente de los profesionales de atención primaria sobre los aspectos específicos a vigilar en los prematuros.

Para no interferir y sumar recursos disponibles para estos niño/as, es relevante ajustarse a un protocolo de atención. Esto permite una adecuada interpretación de los hallazgos y una anticipación de los futuros problemas.

Como primer paso es muy importante estimar la "fecha 40 semanas" para establecer la edad corregida (EC) en que se encuentra el niño/a en cada control.

Cálculo de la edad corregida. Se considera que la fecha ideal de nacimiento hubiese sido a las 40 semanas, se procede a sumar las semanas faltantes a la edad gestacional del paciente y se establece como su "fecha 40 semanas". Ejemplo: un prematuro que nace a las 28 semanas el 01-01-2016, deberá sumar 12 semanas a partir de esa fecha. La "fecha 40 semanas" del prematuro será el 25-03-16.

Fórmula: (edad cronológica real en semanas) – (40 semanas – n° de semanas de gestación al nacimiento) = Edad corregida.

La evaluación por EC se mantiene hasta los 24 meses de EC para los menores de 32 semanas y hasta los 12 meses de EC para los prematuros tardíos.

Tabla 79-2. Lista de comprobación prealta

Área	Comprobar y solicitar
Visual	Búsqueda de ROP a partir de las 4 semanas de vida, registrar el peor grado y ojo en epicrisis y solicitar interconsulta antes del alta.
Auditiva	Búsqueda de hipoacusia cercano o previo al alta con PEAAT (potenciales evocados auditivos automatizados de tronco cerebral), registrar el peor resultado y oído en epicrisis, repetir en caso de haber referido y solicitar interconsulta antes del alta
Neurológica	Realizar ecografía cerebral en los primeros 3 días, luego cada 2 semanas y antes del alta o a las 40 sem de EC. Evaluación neurológica a las 40 sem, dejar pedida la hora del control ambulatorio.
Vacunas	BCG (con 2.000 g o antes del alta), del 2do mes (programa inmunización) y anticuerpo anti-VRS en temporada de VRS. Establecer que vacunas recibió y la fecha. Recordar que su indicación es por edad real.
Resultados de exámenes	Nivel de anemia y osteopenia, destacar los alterados y los que se tomaron previos al alta
Resucitación cardiopulmonar (RCP)	Asegurar entrenamiento de RCP y medidas de emergencia a los padres y cuidadores. Reforzar cuidados básicos del recién nacido en su hogar (dormir de espaldas, baño, signos de alarma).
Manejo sondas - ostomías - equipos	Manejo de sondas, bombas de infusión y oxigenoterapia.
Medidas de seguridad	Posición en el autos, prevención de contactos y accidentes en el hogar.
Teléfonos de contacto	Acceso a un número telefónico para llamar en caso de duda o de requerir ayuda
Derivación a programa de seguimiento	Debe existir una buena coordinación con el equipo de seguimiento. Se recomienda una evaluación y charla prealta con los padres o cuidadores.

Tabla 79-3. Cronograma sugerido de controles

EC hasta los 2 años para los prematuros de MBPN y hasta el año para los prematuros tardíos														
Profesional	40 sem	1 EC	3 EC	6 EC	9 EC	12 EC	15 EC	18 EC	24 EC	3 a	4 a	5 a	6 a	7 a
Pediatra	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Neurólogo	•		•		•		•		•		•			•
Oftalmólogo	•					•					•			•
Otorrinólogo / fonoaudiólogo	•					•			•		•			•
P capacitado Bayley II o III								•						
P capacitado WPPSI-R										•				
P capacitado Wechsler (WISC III)														•

P capacitado = Profesional capacitado

El hecho de ajustar el cronograma de controles por EC, permite evaluar en forma estándar a un prematuro. El cronograma de controles es propio de cada país y según las recomendaciones de los expertos, lo importante es que se establezca como un programa y se cumplan los controles, lo que permitirá potenciar la búsqueda de alteraciones y su adecuada derivación. Desde el punto de vista académico, permite comparar los resultados de cada centro con los de su propio país y el resto del mundo.

Controles. Estandarizar los controles permite interpretar por edad corregida y asignar rezago o riesgo en las diferentes áreas evaluadas. Para esto se recomienda seguir calendarios de controles que serán aplicados según EC hasta los 2 años y luego por edad real, ya que se estima que luego de los 2 años las diferencias en el desarrollo se encuentran en los rangos de variación de la población normal. La Tabla 79-3 sugiere un cronograma con las edades de control y el especialista correspondiente.

Cuidado estándar. La supervisión de salud del niño de alto riesgo es en muchos aspectos la misma que la de un niño de término sano. Sin embargo, áreas como crecimiento y nutrición, vigilancia del neurodesarrollo, inmunizaciones y el riesgo de hospitalización merecen una consideración especial.

CRECIMIENTO Y NUTRICIÓN

Los hitos del crecimiento se ajustan a tablas formales según EC, muchos países usan la curva de Fenton (2013) hasta las 40 semanas de EC y a continuación, la curva de OMS después de las 40 semanas. Los progresivos controles permitirán establecer los patrones o tendencias de recuperación del crecimiento.

Requerimientos nutricionales. Son los aportes necesarios para alcanzar un crecimiento normal. En los niños de alto riesgo, en especial en prematuros, los nutrientes deben permitir el crecimiento recuperacional, alcanzando la curva normal entre los 2 a 3 años de edad. Es por esto que los requerimientos son mayores, en especial durante el primer año, cuando ocurre el más rápido crecimiento. El primer aspecto del programa de seguimiento de prematuros es la supervisión del crecimiento del niño. El crecimiento físico, medido por peso, longitud y circunferencia de cráneo, se evalúa en una curva de crecimiento. Se recomiendan los patrones de OMS a partir de las 40 semanas de EC y corregir por EGC hasta los 2 años.

Los prematuros, habitualmente, se van de alta a las 35 a 36 semanas de edad corregida (EC), esto es con bajo peso, poca experiencia de succión al pecho, se alimentan lentamente y succionan mejor con chupete. A esto se suma un mayor requerimiento calórico y proteico, dado por el crecimiento acelerado, de modo que el momento del alta hospitalaria es crítico desde el punto de vista nutricional.

Las preguntas clínicas luego del alta y en seguimiento se refieren a la vigilancia del crecimiento, las recomendaciones nutricionales en el prematuro alimentado con leche materna exclusiva, con fórmula exclusiva o mixta y todo lo relacionado con la suplementación con vitaminas, hierro y zinc, además de las situaciones especiales relacionadas con algunas patologías y la programación de enfermedades metabólicas.

Leche materna (LM). Después del alta, la madre debe ser estimulada a mantener por el mayor tiempo posible la LM. La primera meta debería ser alcanzar las 40 semanas de EC y continuar al menos hasta los 12 meses, para ello es recomendable estimularla socialmente y facilitar todo el apoyo técnico. Hay fuerte evidencia de los efectos beneficiosos de la lactancia exclusiva y su mayor duración que está relacionada con mejor estimulación cognitiva y socioemocional temprana, confirmada con mejor coeficiente intelectual.

Leche materna exclusiva. Prematuros alimentados al pecho exclusivo sin fortificar, tienen un menor incremento de peso, talla, circunferencia de cráneo, que aquellos alimentados con leche fortificada o fórmula para prematuros. La LM contiene Ca = 38 mg/100 mL y P = 22 mg/100 mL, en comparación con la LM fortificada 150 mg/100 mL y P = 90 mg/100 mL, similar a una fórmula de transición, por lo tanto, se deben mejorar los aportes a través de la fortificación.

Para lograr la fortificación:

- Usar fortificadores de LM extraída (en polvo o líquidos).
- Reemplazar parte de la LM por fórmulas enriquecidas.
- Pecho directo y suplementar con los nutrientes aparte.

La duración de la fortificación estará determinada por la recuperación de la curva de peso y longitud y por la normalización de los exámenes de laboratorio (fosfatasas alcalinas), por lo que se puede retirar la fortificación al lograr recuperación de la curva, con las fosfatasas alcalinas bajando y un amamantamiento eficiente.

Alimentación con fórmula. En ausencia de LM, las fórmulas para prematuros son recomendadas al menos hasta las 40 semanas de EC e idealmente hasta los 6 meses de EC. La fórmula de prematuro está enriquecida con proteínas, energía y otros nutrientes, especialmente Ac. grasos poliinsaturados de cadena larga metabólicamente son más importantes para el desarrollo visual y neurológico.

Las fórmulas disponibles, y que además de las de prematuros se han llamado de inicio y de continuación, lo más importante de ellas es que la carga de calorías, proteína, Ca, P, Zn y Fe es más baja en la de inicio que la de seguimiento, por lo que se debe elegir adecuadamente su recomendación, dependiendo de la recuperación antropométrica.

Suplementación:

Hierro y zinc: el crecimiento y desarrollo del SNC es rápido durante los primeros años de vida y se requiere de hierro para los procesos de mielinización, función de neurotransmisores mono-amínico, el metabolismo energético neuronal y de la glía. Varios estudios de casos y control en niños demostraron una asociación constante entre la anemia ferropriva (AF) y el deficiente desempeño cognitivo y conductual a largo plazo. La población más vulnerable es la de RNBPN, por lo que es muy importante identificar los requerimientos de hierro de cada RN, controlando cada 2 a 3 meses al inicio con hematocrito, hemoglobina y reticulocitos.

En prematuros de MBPN con LM exclusiva o predominante (sobre el 80% de la ingesta), suplementar hierro 2 a 3 mg/kg/día y zinc (Zn: 1 mg/kg/día), iniciándose a los dos meses posnatales.

En los casos de fórmula predominante o exclusiva, suplementar con hierro con 1 mg/kg/día y no indicar zinc, pues las fórmulas lo incorporan.

En los prematuros tardíos, en caso de LM predominante o exclusiva suplementar hierro 2 mg/kg/día y zinc (Zn: 1 mg/kg/día) iniciándose al mes posnatal.

En los casos de fórmula predominante o exclusiva, suplementar con hierro 1 mg/kg/día y no indicar zinc, pues las fórmulas lo incorporan.

Vitaminas ACD. Los aportes recomendados son con base en 400 UI/kg/día de vitamina D, hasta el año de EC. La LM la contiene en muy pequeñas cantidades (20 UI), por lo que debe suplementarse. Los fortificantes aportan entre 93 y 320 UI por cada 150 mL de LM.

En el prematuro que recibe fórmula fortificada el aporte varía entre 100 y 218 UI/kg/día, por lo que debe suplementarse e indicar a la familia que el zinc se puede mezclar con las vitaminas, pero no con el hierro, por lo que deben ser administradas en momentos diferentes del día.

Vitamina E. Es un antioxidante importante para la integridad de las membranas celulares, su deficiencia se asocia con anemia hemolítica y alteración de la fagocitosis.

El aporte recomendado es 5 a 25 UI/día. La LM aporta muy escasa cantidad, si se agrega fortificante o el prematuro recibe fórmula, las necesidades están cubiertas.

Introducción de comidas sólidas. Depende del desarrollo y las prácticas sociales. Se introducen no antes de los 5 a 6 meses de EC, con adecuado control cefálico, que pueda estar sentado con apoyo, que esté interesado en la comida, abra la boca y acepte la cuchara. La introducción de sólidos antes de los 4 meses de EC puede incrementar el riesgo de eccema por alergia alimentaria y sobrecargar el trabajo renal.

Situaciones especiales. Varios son los factores asociados con alteración del crecimiento como la edad gestacional al nacer, el peso de nacimiento, el crecimiento intrahospitalario y la frecuente desnutrición extrauterina, la severidad de morbilidad posnatal, si el niño tuvo enterocolitis necrotizante III (quirúrgica) o es portador de displasia broncopulmonar.

Especial mención para el RNMBPN pequeño para la edad gestacional (PEG) y/o el retardo de crecimiento intrauterino (RCIU). La condición de RCIU tiene efectos transgeneracionales y se ha asociado con menor desempeño escolar, baja productividad en el adulto, por lo que la vigilancia y optimización del crecimiento fetal es clave.

El ser PEG se relaciona con mayor impacto en la mortalidad y morbilidad del adulto, con enfermedades cardiovasculares, algunas variedades de cáncer, diabetes, obesidad y evento vascular encefálico. Estos factores pueden eventualmente modificarse apelando a la epigenética con un manejo posnatal adecuadamente vigilado.

PATRONES O TENDENCIAS DE RECUPERACIÓN DE CRECIMIENTO EN PREMATUROS

El objetivo de la nutrición postalta es lograr un óptimo crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central, mejorar la talla y el crecimiento de masa magra y evitar acumulación de tejido adiposo, en especial el visceral.

Recuperación de prematuros adecuados para edad gestacional (AEG). Los prematuros AEG tienen un crecimiento recuperacional estable durante los primeros 2 años de vida. El peso alcanza la media o p 50 cerca de los 12 meses. EC y la talla lo hace cercano a los 24 meses EC. El 10% al 15%, que no recupera bien el peso, llega al p 10 y siguen por ese carril. Son niños con historia de mala ingesta alimentaria (rechazo selectivo) y se sugiere descartar patologías que explicarían el mal progreso, como hipotiroidismo y apoyarlos con fórmulas ricas en calorías y proteínas.

Recuperación de prematuros PEG. Tienen un crecimiento recuperacional más lento y el 30% de ellos permanece con peso y talla < p 10 a los 3 años. Los PEG asimétricos muestran mejor crecimiento recuperacional y lo hacen igual que los AEG: a los 12 meses recuperan el peso. La adecuada nutrición con fórmulas de prematuros hasta al menos 3 a 6 meses de EC ha mostrado impacto en la recuperación del crecimiento en estos niños. Cuando esto no se logra se sugiere descartar malabsorción, infección urinaria y estudiar función tiroidea. Los prematuros PEG que logran recuperación de peso (p 50) antes de 24 meses EC tienen mejor *score* de desarrollo motor (PDI) y mental (MDI).

Debe controlarse cuidadosamente una ganancia excesiva de peso en los primeros meses de edad, en particular si son PEG y con retardo del crecimiento, dada la asociación con hipertensión arterial y enfermedad metabólica en la vida adulta.

INMUNIZACIONES

La vacunación sistemática en la infancia es una de las medidas de mayor impacto. Las vacunas deben ser indicadas según esquema habitual y de acuerdo a edad real, utilizando el mismo calendario de vacunas que se usa para los niños de término, los que tienen ciertas variaciones de un país a otro.

La BCG se indica al alcanzar los 2 kg o previo al alta (lo que se alcance primero).

En RN hospitalizado vacunar, al cumplir 2 meses, se difiere la polio oral (por riesgo de diseminación nosocomial), idealmente colocar la polio intramuscular.

Consideraciones especiales para:

- **Vacuna anti-influenza en la campaña de invierno:** desde el 6to mes, anualmente hasta los 5 años y antes del inicio del brote epidémico, primera vacunación requiere de 2 dosis, separadas por 4 semanas. En los menores de 6 meses recomendar vacunar al grupo familiar. Se ha demostrado que vacunar a la embarazada es costo-efectivo.
- **Vacuna antineumocócica:** 4 dosis a los 2, 4 y 6 meses, refuerzo 12 meses.
- **Vacunas optativas recomendadas,** si no están consideradas en el calendario del país: Vacuna antineumocócica, varicela y la de hepatitis A y B o solamente A (si antes recibió la B), recomendadas desde los 12 meses de edad.

Protección virus respiratorio sincicial (VRS). Los prematuros, una vez dados de alta, tienen una alta prevalencia de hospitalizaciones (35% a 40%), especialmente en los < de 28 semanas de EG y los DBP. Si bien no existe a la fecha

una vacuna disponible, existe la posibilidad de inmunización pasiva. Palivizumab (Synagis®) es una inmunoglobulina monoclonal específica que se administra mensualmente durante la temporada de VRS, en número de 5 dosis. Un estudio aleatorizado demostró la reducción del riesgo de hospitalización asociada con VRS de 12,8% a 7,9% entre los pacientes con DBP.

Las recomendación de la Academia Americana de Pediatría (AAP) es administrar Palivizumab en dosis de 15 mg/kg iv a prematuros con EG < de 29 semanas y portadores de DBP durante la temporada de VRS y durante el primer año de vida.

La principal limitación de su uso es el alto costo, lo que ha postergado su uso masivo.

Es muy importante mantener una educación permanente de los padres en las medidas de prevención de infecciones respiratorias, destacando la importancia de la lactancia materna, del lavado de manos, estar al día con los controles y vacunas, además de evitar el tabaquismo pasivo.

Riesgo de hospitalización. Entre el 35% y 40% de los RNMBPN se rehospitalizan en los siguientes 2 años post-alta. El promedio es de 2 hospitalizaciones por niño. El 50% de las hospitalizaciones ocurren en el primer semestre, luego del alta de Neonatología, muchas veces requiriendo Cuidados Intensivos Pediátricos.

NEURODESARROLLO

La vigilancia del desarrollo psicomotor consiste en mirar con atención la aparición de nuevas habilidades en las áreas de desarrollo, además de buscar y detectar retrasos o alteraciones en este. El desarrollo psicomotor se evalúa según edad corregida hasta los 2 años de edad. Se recomienda evaluar todas las áreas del desarrollo, incluyendo la respuesta visual y auditiva, registrando sonidos o inicio de palabras y evaluar la respuesta social del niño.

Se reporta el 15% de retraso del desarrollo psicomotor en prematuros, lo que aumentan al 20% y al 40% en zonas de mayor pobreza.

La evaluación clínica del desarrollo realizada por un médico detecta el 30% de las alteraciones del desarrollo. Al aplicar pruebas más objetivas de tamizaje, se mejora la detección al 70% y al 80%. La Academia Americana de Pediatría recomienda complementar la vigilancia clínica del desarrollo con pruebas aplicadas a los 8 y 9 meses, 18 meses y a los 30 meses de edad cronológica. Una de las pruebas recomendadas es el cuestionario de auto-reporte de los padres ASQ, *Ages & Stages*, diseñado para evaluar el desarrollo motor, del lenguaje, socio-emocional y de resolución de problemas en niños desde 2 meses hasta los 5 ½ años de edad. Ha sido traducido a muchos idiomas y ha sido validado en Chile. Otra prueba disponible en Chile es el **Test de Aprendizaje y Desarrollo Infantil (TADI)**, para niños de 3 meses a 6 años y 11 meses de edad. Construido por el Centro de Investigación Avanzada en Educación de la Universidad de Chile (CIAE) y el Centro de Desarrollo y Estimulación Psicosocial (CEDEP) y UNICEF. Evalúa cuatro áreas del desarrollo: cognitivo, lenguaje, motor y socioemocional. La ventaja de TADI es que fue realizado en población chilena e incluyó validación cultural, considerando las etnias nacionales.

En relación con el desarrollo motor, el 40% y 80% de los prematuros extremos presentan trastornos motores en los primeros 2 años de vida y en su mayoría corresponden a asimetrías o alteraciones del tono muscular que alteran el desarrollo psicomotor. Sus movimientos son desorganizados, bruscos e inestables y predominan los patrones de extensión, a diferencia de los flexores del niño de término. Se debe poner atención a:

- **2 meses EC. Plagiocefalia:** preferencia en la posición cefálica. En posición supina mantienen la cabeza el 70% al 80% del tiempo fija hacia uno de los lados.
- **3 meses EC: Hipertonía dorsal alta (escapular).** Dificulta el apoyo de brazos adelante en posición prona y llevar manos a línea media. Manos empuñadas, con pulgares incluidos.
- **6 meses EC: Hipertonía de extremidades inferiores.** Se paran en puntillas, lo que dificulta flectar las extremidades para mantener la posición sentada.

Se recomiendan evaluaciones periódicas realizadas por neurólogo para identificar a niños que requieran de terapias específicas. La primera atención después del alta debiera ser lo más cercano a las 40 semanas de EC, luego a los 3, 6, 12 y 24 meses de EC y luego cada 2 años hasta terminada la edad escolar. En los niños con trastornos motores, se recomiendan terapias de rehabilitación, las que contribuyen a una mejor resolución de estos trastornos. Se describe que el 15% al 20% de los niños prematuros evolucionan a secuelas neurológicas severas: parálisis cerebral (10% al 12%), retardo mental (4% al 5%), ceguera (0,5%) o sordera (2% al 3%). Estas son más frecuentes en niños más inmaduros (menor PN y menor EG), y más severas en niños con hemorragia intraventricular (HIV) grado III-IV o con displasia broncopulmonar.

Los programas de seguimiento contemplan evaluaciones formales del desarrollo, realizadas con pruebas estandarizadas y aplicadas por personal entrenado a los 12 y 24 meses EC. El estándar de oro de estas pruebas es el **test de Bayley**, cuya última actualización es el III (2005). Se aplica entre el mes y los 42 meses de edad y consta de una escala cognitiva, de lenguaje (receptivo y expresivo) y motriz (fina y gruesa). Incorpora un cuestionario de evaluación socioemocional para analizar conductas y emociones del niño. Los rangos de normalidad son 100 ± 15 (1 DS). Además de las buenas propiedades psicométricas del test, su aplicación nos da una primera aproximación para la pesquisa del trastorno del espectro autista (TEA), debido a la vinculación y atención conjunta que exige el Test.

En las últimas dos a tres décadas, se ha observado un incremento sostenido de la prevalencia de TEA a nivel mundial, llegando a ser más del 1%, siendo 4 a 8 veces más frecuente en prematuros. Se recomienda aplicar una prueba de detección de TEA a los 12 y 24 meses EC. La prueba más

utilizada es el M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*) que consta de un cuestionario de autoreporte, que responden padres o cuidadores principales. Está siendo validada en Chile, es de acceso gratuito y se encuentra disponible en la Guía de detección temprana de autismo del Minsal. La detección precoz de niños con rasgos de TEA permite hacer recomendaciones precisas para mejorar el vínculo y buscar desarrollar la atención conjunta. Esto se puede realizar con ayuda de un terapeuta ocupacional (TO).

En el desarrollo del lenguaje se ha descrito que la adquisición de fonemas es igual en niños de término y pretérmino, sin embargo, más del 50% de los niños prematuros presentan dificultades en el lenguaje. En un estudio realizado en prematuros, en un sector no privilegiado de Santiago (Chile) el 73% de los niños presentaba déficit en algún área del lenguaje: comprensión de instrucciones y habilidades verbales abstractas. Por esto, el Programa de Seguimiento contempla evaluación por otorrinólogo y fonoaudiólogo.

Los déficits cognitivos, a veces sin déficit motor, son las secuelas del neurodesarrollo más temidas. Para su detección es fundamental el seguimiento a largo plazo, ya que se manifiestan después de los 2 años. Las alteraciones cognitivas se presentan en un 11% de los prematuros e incluyen: trastornos de integración sensorial, problemas de aprendizaje, coeficiente de inteligencia (CI) límite bajo, hiperactividad y/o déficit de atención (TDAH, trastorno de déficit atencional e hiperactividad), otros déficits neuropsicológicos específicos (integración visomotora, disfunción ejecutiva), problemas de conducta internalizantes (depresión y ansiedad) y externalizantes (agresividad, impulsividad y trastorno de conducta).

Estudios recientes muestran que la integración sensorial, que corresponde a la capacidad para organizar e interpretar la información recibida por los sentidos, está alterada en más del 50% de los prematuros en los primeros 3 años de vida. El trastorno de la integración sensorial puede ser hiper o hiporesponsivos, o con respuesta sensorial fluctuante que dificulta su desarrollo armónico. Los niños con estos trastornos, se benefician de terapias realizadas por TO.

A partir de los 5 años de edad se aconseja realizar un test cognitivo, como WISC-R-III (*Wechler Intelligence Scale for Children*). Estudios de seguimiento han encontrado diferencias de 10 puntos de CI con niños de término, diferencia que es significativa y consistente ($p < 0{,}001$), aunque dentro del rango normal. Algunos reportes muestran que 4% y 5% de los prematuros evoluciona con discapacidad intelectual o retardo mental. En la edad escolar el 50% y 80% de los niños prematuros presenta trastornos del aprendizaje, en la escritura (dislexia, disortografía o disgrafía), en la lectura (comprensión de símbolos y de textos) y trastornos en el área del cálculo. Se ha planteado que existe una alteración de las **funciones ejecutivas**, que son las capacidades que nos ayudan a organizar las conductas para resolver problemas complejos. Esto incluye flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, estrategia de solución de conflictos, planificación y organización, entre otras. Son las funciones con mayor influencia en el rendimiento escolar.

Hay muchos estudios que muestran que el déficit atencional con o sin hiperkinesia, que ocurre en el 3% y 10% de los niños de edad escolar, es 3 veces más frecuente en prematuros y también afecta el proceso de aprendizaje.

Por tanto, la búsqueda sistemática de alteraciones o desviaciones del desarrollo y la sincera comunicación de los hallazgos a los padres permite las intervenciones correspondientes, que podrían normalizar o al menos minimizar la evolución.

Sugerimos considerar que existe una panorámica del ideal de registros en seguimiento, Tabla 79-4, en cada uno de los controles se deben revisar los siguientes aspectos:

1. **Nutrición.** Evaluar peso, talla y CC. Se realizará la calificación de estado nutricional según OMS. Por edad corregida, hasta los 2 años y por edad real a contar de esa fecha.

Tabla 79-4. Panorámica del ideal de registros en seguimiento

Inmediata	Mediata	Psicosocial	Remota
Primeros 2 años de vida	Preescolar: 2 a 5 años	Toda la infancia	Escolar y más
Estadísticas del período intrahospitalario	Habilidades de lenguaje y aprendizaje	Escala de recursos familiares. Impacto en la familia	Logros académicos Tx de conducta Tx de lenguaje
Morbilidades crónicas secundarias: ROP - hipoacusia Pulmón crónico	Visión y audición Bayley II o III Medición de CI	Evaluación estado socio-emocional Descarte de espectro autista	Herramientas de ajuste emocional Descripción salud mental
Registro uso de O_2 – monitores – soporte nutricional	Registro de PC y severidad. Uso de aparatos	Idem	Idem
Hospitalizaciones muerte postalta	Idem	Idem	Idem

Diagnóstico nutricional por P/E hasta el año de vida, y luego por P/T. Se debe revisar la correcta preparación y administración de las fórmulas (medidas, volumen, frecuencia). Introducción de sólidos desde los 5 a 6 meses de edad gestacional corregida (EGC). Reforzar alimentación saludable.

2. Vacunas. Revisar la adecuada colocación de las vacunas PAI (según edad cronológica) y recordar la administración de la vacuna antineumococo y las correspondientes a las campañas (de invierno y las de refuerzo). No olvidar confirmar la administración de la polio oral si recibió primera dosis de Pentavalente en Neonatología. En Chile, desde 2016, se usa polio im.

3. Suplementos. Según recomendaciones por tipo de prematurez y alimentación recibida.

4. Registro de otros medicamentos. Preguntar y corroborar las dosis indicadas a los cuidadores.

5. Control con otros especialistas. Revisar la realización de las evaluaciones por los especialistas y comentar los resultados (ejemplo: control por nefrólogo, sigue con cefadroxilo).

6. Registro de hospitalizaciones. Es importante conocer el número de hospitalizaciones, el número de días y la causa.

7. Registro de morbilidades. Respiratorias, exantemas, ITU, enfermedades gastroenterológicas, etc. Atopias, accidentes y traumatismos.

8. Evaluar desarrollo psicomotor. Comentar los hitos importantes, por ejemplo, sedestación, marcha independiente, tipo de marcha, control de esfínter y número de palabras. Si asiste a sala cuna, jardín, escuela de lenguaje o colegio, preguntar cómo le va.

9. Control de exámenes. Por ejemplo, hematocrito, Ca, P, fosfatasas alcalinas, cultivos de orina, etc. Informar Rx de caderas.

10. Casos especiales:

- DBP con O_2 al alta: cuándo fue su último control, qué cantidad de O_2 recibe y fecha de suspensión.
- Si asiste a algún centro de rehabilitación: comentar con quién se controla y los avances.
- Si tiene algún tipo de Ostomía: cómo funciona, los controles con especialistas y fecha de reconstitución.
- Si presentó colestasia, tiempo de administración de medicamentos y evolución posterior.
- Niños en neurorrehabilitación: lugar donde se controlan, avances, uso de órtesis, etcétera.

EN SUMA

La prematuridad ha aumentado en el mundo y al grupo de prematuros de muy bajo PN se le agregan los prematuros tardíos y los otros RN de alto riesgo que también requieren de un seguimiento y conducción a largo plazo.

Todavía no existe una adecuada capacitación en esta disciplina para los neonatólogos y menos para los pediatras en general y, por otro lado, los padres demandan ser adecuadamente informados y educados en el manejo de su hijo.

Sin duda debe existir una política de salud lo suficientemente clara y responsable en la pesquisa de problemas, del reporte de las patologías asociadas y deben considerarse las suficientes intervenciones y soluciones de la problemática que emergerán en los niños.

No siendo suficiente con esto, como sociedad y médicos debemos motivarnos a extender este cuidado hacia el ámbito de los patrones formativos de los padres, la protección social y la inserción preescolar y escolar, ocupándonos de informar permanentemente de los avances y resultados a todos los actores involucrados con la salud y bienestar de esta población.

El más valioso capital humano es la salud. Nuestra misión es agregar calidad de vida a los niños y sus familias, todos nuestros esfuerzos deben dirigirse a una adecuada vigilancia e intervención precoz durante la niñez para invertir en la adultez. Los programas de seguimiento neonatal, son una gran oportunidad de hacerlo en poblaciones más vulnerables.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson P, Doyle LW. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. JAMA 2003; 289(24):3264-72.

Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M *et al.* Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161(11): 1053-61.

Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive behavioural outcomes of school-aged children who were born preterm. JAMA 2002; 288:728-37.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ *et al.* National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 2012; 379:2162-72.

Bucher HU, Killer C, Ochsner Y *et al.* Growth, developmental milestones and health problems in the first 2 years in very preterm infants compared with term infants: A population based study. Eur J Pediatr 2002; 161:151-56.

Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S *et al.* Behavioural outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. Pediatrics 2006; 117:1996-05.

Engle WA, Tomasheck KM, Wallman and the Committee on Fetus and Newborn. "Late-Preterm" infants: A population at risk. Pediatrics 2007; 120:1390-01.

Escobar GJ, Greene JD, Hulac P *et al.* Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. Arch Dis Child 2005; 90:125-31.

Fernández, R, D'Apremont I, Domínguez A, Tapia JL. Survival and morbidity of very low birth weight infant in a South American Neonatal Network. Arch Argent Pediatr 2014; 112(5):405-12.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008; 371:75-84.

Hack M, Taylor HG, Schluchter M *et al.* Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. J Dev Behav Pediatr 2009; 30(2):122-30.

Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ *et al.* Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1,500 grams from 2000 to 2009. Pediatrics 2012; 129(6):1019-26.

Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet 2014; 110:1-3 (doi: 10.1159/000358451).

Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN *et al.* Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. J Pediatr 2009; 154(4):535-40, e531.

Larroque B, Ancel P-Y, Marret S *et al.* Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. Lancet 2008; 371:813-20.

Larroque B, Ancel P-Y, Marchand-Martin L *et al.* Special Care and School Difficulties in 8-Year-Old Very Preterm Children: The Epipage Cohort Study 2011; 6(7):e21361 (doi:10.1371/journal.pone.0021361).

March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization, 2012.

MINSAL. Norma Técnica para la supervisión de niños y niñas de 0 a 9 años en la Atención Primaria de Salud Programa Nacional de Salud de la Infancia. Capítulo IV Control de Salud en situaciones específicas. En Prematuros en la Atención Primaria. Santiago: Ministerio de Salud de Chile, 2014. En www.minsal.cl.

Pallás CR, Arriaga M. Nuevos aspectos en torno a la prematuridad. Evid Pediatr 2008; 4:26.

Saigal S, Pinelli J, Hoult L *et al.* Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. Pediatrics 2003; 111:969-75.

Soleimani F, Zaheri F, Abdi F. Long-Term neurodevelopmental outcomes after Preterm birth. Iran Red Crescent Med 2014; 16(6):e17965.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010; 126(3):443-56.

Swamy GK, Osbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long term survival, reproduction and next generation preterm birth. JAMA 2008; 299:1429-36.

Tsang R, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S. Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Application. 2ª ed. Cincinnati: Digital Educ Publ, 2005; 97-139.

Tyson JE, Parikh DO, Langer J *et al.* for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. N Engl J Med 2008; 358:1672-81.

Vincer MJ, Allen AC, Allen VM *et al.* Trends in the prevalence of cerebral palsy among very preterm infants (< 31 weeks' gestational age). Paediatr Child Health 2014; 19(4):185-89.

Vohr BR, Wright LL, Dusick AM *et al.* Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. Pediatrics 2000; 105(6):1216-26.

VALORES NORMALES EN NEONATOLOGÍA

80

A. Toso M. • X. Solivelles U. • M. Luco I.

En este capítulo se publica la información obtenida de la literatura para los valores normales de laboratorio en el período neonatal.

Para algunos exámenes se cuenta con referencias específicas para prematuros y para determinaciones hechas a diferentes edades dentro del período, incluyendo en algunos casos determinaciones en sangre de cordón umbilical.

Los valores aquí descritos están definidos para recién nacidos (RN) sanos, pero la prematurez extrema es una situación especial, por lo que se recomienda ser cuidadoso en la interpretación de resultados.

Los valores publicados son de referencia, por lo que su interpretación debe ser realizada en contexto de cada paciente.

Según lo anterior, recomendamos que frente a una prueba de laboratorio anormal, debe considerar lo siguiente:

- ¿El resultado del examen se correlaciona con signos clínicos?
- ¿Fue tomada la muestra en condiciones óptimas y en la situación apropiada para lo que se pretende evaluar?
- ¿Se procesó en condiciones adecuadas y con la debida premura?
- ¿Existe la posibilidad de un error de laboratorio?
- ¿Está el RN sintomático?
- ¿Qué evidencia hay del beneficio de corregir una determinada prueba de laboratorio alterada?
- ¿Hay riesgo en corregir el resultado de un examen "anormal"?

Debe tenerse presente que puede haber variaciones en la técnica analítica de cada laboratorio clínico y, por lo tanto, diferencias en los rangos de referencia. Muchos laboratorios informan sus resultados con referencia a rangos de adultos. Se debe poner atención en las unidades que se presenta cada valor, que puede variar entre distintos laboratorios. No se incluyó tabla con valores de hormonas tiroideas que dependen de cada laboratorio.

Los valores publicados en su mayoría incluyen un rango de referencia expresado entre paréntesis. Además, se incluyen tablas y gráfico de presión arterial y curvas de crecimiento posnatal del proyecto Intergrowth, que pueden servir de guía para el manejo nutricional de nuestra población prematura.

BIBLIOGRAFÍA

Baum H *et al.* Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates. Clin Biochem 2004; 37(12):1079-82.

Cloherty and Stark's. Manual of neonatal care. Boston: Little, Brown and Company, 7ª edición, 2011.

Dionne J, Abitbol C, Flynn J. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. Pediatric Nephrology 2012; (27), Issue 1:17-32.

Fenton TR, Lyon AW, Rose MS. Cord blood calcium, phosphate, magnesium, and alkaline phosphatase gestational age-specific reference intervals for preterm infants. BMC Pediatr 2011; 11:76.

Forfar JO. Normal and abnormal calcium, phosphorus and magnesium metabolism in the perinatal period. Clin Endocrinol Metab 1976; 5:123-48.

Gleason CA, Devaskar SU. Avery's diseases of the newborn. 9th ed, Phildelphia: Elsevier Saunders, 2012.

Hajjar FM. Neutrophils in the newborn: Normal characteristics and quantitative disorders. Semin Perinatol 1990; 14:374-383.

Hirfanoglu IM, Unal S, Onal EE *et al.* Analysis of serum γ-glutamyl transferase levels in neonatal intensive care unit patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 58(1):99-101.

Kuhne T, Imbach P. Neonatal platelet physiology and pathophysiology. Eur J Pediatr 1998; 157:87-94.

Mena P, Cubillos MP, Toro C, Zúñiga C. Intrauterine growth and biochemical levels in cord blood samples in infants less than 31 weeks gestation. Rev Chil Pediatr 2016; 87:250-54.

Milad A *et al.* Recomendación sobre Curvas de Crecimiento Intrauterino. Rev Chil Pediatr 2010; 81:264-74.

Nuntnarumit P *et al.* Blood pressure measurements in the newborn. Clin Perinatol 1999; 26:981-86.

Thomson J, Sucharew H, Cruz AT *et al.* Cerebrospinal fluid reference values for young infants undergoing lumbar puncture. Pediatrics 2018; 141(3):e20173405.

Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA *et al.* Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. Lancet Glob Health 2015; 3:e681-91.

Tabla 80-1. Valores de química sanguínea en recién nacidos de término (RNT) y de pretérmino (RNPT)

Valor	RNT			RNPT	
	Cordón	1 a 12 h	48 a 72 h	24 h	72 h
Na (mEq/L)	138 (129 - 144)	137 (130 - 142)	137 (130 - 142)	140 (133 - 146)	140 (133 - 146)
K (mEq/L)	5,3 (3,4 - 9,9)	5,2 (4,4 - 6,4)	5,2 (4,4 - 6,4)	5,6 (4,6 - 6,7)	5,6 (4,6 - 6,7)
Cl (mEq/L)	107 (100 - 121)	111 (105 - 125)	111 (105 - 125)	108 (100 - 117)	108 (100 - 117)
Ca (mg/dL)	9,8 (9,3 - 10,3)	8,4 (7,2 - 9,2)	7,9 (7,0 - 9,3)	9,2 (7,0 - 11,6)	9,2 (7,0-11,6)
Ca (i) (mmol/L)	1,05 (0,21 - 1,5)	1,13 (0,9 - 1,3)	1,13 (0,9 - 1,3)	1,21 ± 0,16	1,34 ± 0,14
PO (mg/dL)$_4$	5,6 (4,3 - 7,1)	6,1 (3,4 - 8,6)	5,8 (3,5 - 7,8)		
Mg (mg/dL)	1,5-2,5	1,7-2,5	1,7-2,5		
PCR (mg/dL)		< 1,2	< 1,2		
Lactato (mmol/L)	1,5 - 4,5	0,9 - 2,7	0,5 - 1,4		
Albúmina (g/dL)	2,8 - 4,3	2,8 - 4,3	2,8 - 4,3	1,1 - 3,2	
Prot. total (g/dL)	6,1 (8,4 - 7,3)	6,6 (5,6 - 8,5)	7,2 (6 - 8,5)	3,6 - 5,8	
Glicemia (mg/dL)	73 (45 - 96)	63 (40 - 97)	59 (40 - 90)		

Tabla 80-2. Valores bioquímicos sanguíneos en RNT y en prematuros

Colesterol (mg/100 mL) Prematuro, sangre de cordón	80 (64-89)
RNT, sangre de cordón	67 (45-98)
RNT	85 (45-167)
RN de 3 días a 1 año de edad	130 (69-174)
Ácidos grasos (mEq/100 mL) en el neonato	90 ± 47
Triglicéridos (mg/dL)	10 - 140
Enzimas séricas: Creatinfosfocinasa (CPK) (UI/100 mL) RN pretérmino	0 - 21
RNT hasta las 3 semanas de vida	2,2 - 36,7
RNT de 3 semanas a 3 meses	1,5 - 13,4
Creatinfosfocinasa MB	< 5% de CPK total
Troponina T (µg/L)	0 - 0,097
Troponina I (µg/L)	0 - 0,183

Lactato deshidrogenasa (U/L)	357 - 953
Transaminasa glutamicooxaloacética (SGOT) (U/L)	24 - 81
Transaminasa glutamicopirúvica (SGPT)	10 - 33
Gammaglutamil transferasa (GGT) (U/L) RNPT < 7 días RNPT 8-28 días RNT < 7días RNT 8-28 días	 141,81± 88,56 131,17±85,53 139,9±86,46 144,56±86,51
*valores mayores en hombres y parto vaginal (ver Hirfanoglu, 2014).	
Fosfatasas alcalinas (UI/L) (promedio ± DE) Cordón 26-27 semanas	 193 ± 53 320 ± 142
28-29 semanas	292 ± 87
30-31 semanas	281 ± 85
32-33 semanas	254 ± 72
34-35 semanas	236 ± 62
36 semanas	207 ± 60
Fosfatasa ácida (UI/L)	10 - 57

Tabla 80-3. Valores bioquímicos sanguíneos en RNT y en prematuros

Componente	Prematuro	RNT
Amonio (µg/dL)	117 ± 37	Hasta 100
Bilirrubina total (mg/dL) Cordón 24 h 48 h 3 a 5 días > 1 mes	 < 2,8 1 - 6 6 - 8 10 - 12 < 1.5	 < 2.8 2 - 6 6 - 7 4 - 6 < 1.5
Bilirrubina directa (mg/dL)	< 0.5	< 0.5
Calcio total (mg/dL) primera semana	6 - 10	8.4 - 11.6
Magnesio (mg/dL)	1.7 - 2.5	1.7 - 2.5
Cinc (µmol/L) RN masculino RN femenino		 11.2 (7.6 - 13.3) 11.6 (7.9 - 15.3)
Cobre (µg/100 mL), 0 a 6 meses		< 70
Ceruloplasmina (mg/dL)		14 (6 - 20)
Alfa-fetoproteína (mg/dL)	13.4 (9 - 21.8)	4.8 (2 - 11.8)
Alfa-1 antitripsina (mg/dL) RNT 0 a 7 días		200 - 400
RNT 8 días a 1 año		130 - 240

Tabla 80-4. Valores bioquímicos sanguíneos en RNT y en prematuros

Componente	Prematuro	RNT
Osmolaridad sérica (mosm/L)		275 - 300
Ferritina (µg/dL) Neonato 1 mes		 25 - 200 200 - 500
Ferremia (µg/dL)		20 - 157
Trasferrina (mg/dL)		158 - 268
Galactosa (mg/dL)		< 6
Galactosa-1-Fosfato-Uridiltransferasa (µmol/h x g Hb)		30.3 (24 - 33)
Glucosa 6-P (µU/ 109 hematíes) deshidrogenasa		131 (105 - 157)
LDH (IU/L)		150-360
Nitrógeno ureico (BUN) (mg/dL)	3 - 25	4 - 12
Ácido úrico (mg/dL)		3 - 7.5
Vitamina A (µg/dL) (prom ± ds)*	16 ± 1	39 ± 18
Vitamina D		
25 hidroxicolicalciferol (ng/mL)**		20 - 60
1 a 25 dihidroxicolicalciferol (pg/mL)**		40 - 90

* Niveles variables según raza, edad, dieta y estación.
** Menos de 10 ng/dL indica muy baja reserva hepática de vit A.

Tabla 80-5. Creatinina plasmática, *clearance* de creatinina y fracción excretada de sodio durante las primeras semanas de vida (valores promedio ± DE)

Grupo	1 a 2 días	8 a 9 días	15 a 16 días	22 a 23 días
1.000 a 1.500 g				
Creatinina (mg/dL)	1,1 ± 0,06	0,7 ± 0,06	0,6 ± 0,05	0,4 ± 0,03
Clearance de creatinina (mL/min)	0,65 ± 0,14	1,31 ± 0,24	1,73 ± 0,29	-
Fracción excretada de sodio (%)	2 ± 3	1,3 ± 0,2	0,7 ± 0,1	-
1.501 a 2.000 g				
Creatinina (mg/dL)	1 ± 0,06	0,7 ± 0,08	0,6 ± 0,09	0,3 ± 0,02
Clearance de creatinina (mg/dL)	0,92 ± 0,19	1,91 ± 0,24	2,86 ± 0,56	-
Fracción excretada de sodio (%)	2,2 ± 0,5	0,9 ± 0,2	0,3 ± 0,1	-
2.001 a 2.500 g				
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,06	0,5 ± 0,09	0,4 ± 0,09	0,3 ± 0,1
Clearance de creatinina (mL/mm)	1,42 ± 0,31	3,1 ± 0,6	3,84 ± 1,3	-
Fracción excretada de sodio (%)	1,1 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,15 ± 0,1	-
RNT				
Creatinina (mg dL)	0,7 ± 0,03	0,5 ± 0,05	0,3 ± 0,09	0,3 ± 0,08
Clearance de creatinina (mL/mm)	3,36 ± 0,32	5,17 ± 0,93	7,52 ± 1,9	
Fracción excretada de sodio (%)	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,25 ± 0,1	-

Tabla 80-6. Concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas en recién nacidos

IgA (mg/dL)	
RN	1-19
Lactante (1-6 meses)	1 a 60
IgG (mg/dL)	
7 días	700 a 2.000
1 a 12 semanas	150 a 900
3 a 12 meses	200 a 800
IgM (mg/dL)	
RN	< 20
Lactantes	10 a 200
IgE (ELISA)	
UI/mL) RN	1,5
Lactantes	15

Tabla 80-8. Pruebas de coagulación

Categoría	Fibrinógeno (mg/dL)	TPT (seg)	TP seg)	TT (seg)
RN prematuro 1.500 a 2.000 g Sangre cordón	> 200	< 90	< 17	< 14
RN prematuro 1.500 a 2.000 g 5 d	> 200	< 51	< 16	
RNT Sangre cordón	200-400	< 50	< 16	< 12
RNT 48 h	200-400	< 40	< 12	< 13

TPT: tiempo parcial tromboplastina. TP: tiempo de protrombina. TT: tiempo trombina.

Tabla 80-9. Péptidos y hormonas esteroidales y metabolitos esteroidales en suero

	Edad	Masculino	Ambos sexos	Femenino
LH (UI/L)	1 sem a 1.9 meses	10 a 40		6 a 40
	2 a 3.9 meses	5 a 20		5 a 30
	4 meses a 1.9 años	< 15		< 15
	2 a 4 años	< 10		< 10
FSH (UI/L)	1 semana a 1.9 meses	< 20	< 45	
	2 a 3.9 meses	< 18	< 60	
	4 meses a 1.9 años	< 8	< 20	
	2 a 4 años	< 5		< 8
Hormona crecimiento (ng/mL)	RNT: 0 a 0.5 meses		15 a 40	
	> 0.5 meses		< 20	
	Prematuro: 0 a 2 meses		15 a 40	
	> 2 meses		< 20	
Actividad renina plasmática (ng/mL/h)	0 a 5 días		1 a 40	
	5 días a 1 mes		1 a 175	
	3 meses a 1 año		1 a 15	
	1 a 4 años		1 a 10	
17-Hidroxiprogesterona (ng/mL)	Sangre de cordón		< 30	
	RNT sano > 24 h		< 2	
	RN prematuro o enfermo > 24 h		< 2	
	1 a 12 meses		0.15 a 1.9	
Cortisol (ug/dL)	RN		7.2-25.4	
Testosterona (ng/mL)	Sangre de cordón	0,25 a 0,6		0.2 a 0.5
	0 a 48 h	1 a 5		0.05 a 0.8
RNT	48 h a 1 sem	< 1		< 0.25
	2 sem a 2 meses	1 a 5		< 0.22
Prematuro	2 sem a 4 meses	1 a 5		< 0.2
	> 7 meses	< 0,2		< 0.2
17-OHP (nmol/L)	RN		0,7 a 12.4	

Tabla 80-10. Péptidos y hormonas esteroidales y metabolitos esteroidales en orina

17 Hidroxicorticosteroides (mg/24 h)	0 - 14 días	0.05 - 0.3
	15 días - 1 año	0.1 - 0.5
17 Ketoesteroides (mg/24 h)	0 - 14 días	< 2.5
	15 días - 1 año	< 1
Pregnanetriol	0 - 14 días	0.0 -0.2
	15 días - 1 año	0.0 - 0.1

Tabla 80-11. Orina en RNT y pretérmino

	RNT < 7 d	RNT > 7 d	Pret < 7 d	Pret > 7d
Leucocitos (p/cpo)	< 5	< 5	< 5	< 5
Eritrocitos (p/cpo)	0 a 2	0 a 2	0 a 2	0 a 2
Células descamativas (p/cpo)	< 5	< 5	< 5	< 5
Bacterias	No	No	No	No
Volumen urinario		1 a 2 mL/kg/h		
Densidad urinaria (mosm/L)		200 a 1.300		

Tabla 80-12. Líquido LCR en RNT sanos, media (-2DS, +2DS)

Edad	1 día	7 días	21 días
Leucocitos /mL	12 (0-32)	5 (1-19)	3 (0-14)
Proteínas mg/dL	63 (32-240)	78 (47-130)	60 (35-103)
Glucosa mg/dL	51 (32-78)	45 (35-61)	45 (35-59)

Tabla 80-13. Cálculo aproximado de área de superficie corporal (m^2) en relación con el peso = (0,05 x kg) + 0,05

Peso (kg)	Superficie (m^2)	Peso (kg)	Superficie (m^2)
0,5	0,075	2,9	0,195
0,7	0,085	3,1	0,205
0,9	0,095	3,3	0,215
1,1	0,105	3,5	0,225
1,3	0,115	3,7	0,235
1,5	0,125	3,9	0,245
1,7	0,135	4,1	0,255
1,9	0,145	4,3	0,265
2,1	0,155	4,5	0,275
2,3	0,165	4,7	0,285
2,5	0,175	4,9	0,295
2,7	0,185	5,0	0,300

Tabla 80-14. Tablas de conversión para unidades métricas

Pesos en sistema métrico		
1 kilogramo (kg)	=	1.000 gramos (g)
1 miligramo (mg)	=	0,001 gramos (g)
1 microgramo (µg)	=	10 elevado a -6 g
1 nanogramo (ng)	=	10 elevado a -9 g
1 picogramo (pg)	=	10 elevado a -12 g
1 femtogramo (fg)	=	10 elevado a -15 g
Sistemas de volumen (fluidos) métrico y Avoirdupois		
1 litro	=	1.000 mililitros
1 mililitro (mL)	=	1.000 microlitros (microL)
1 decilitro (dL)	=	100 mililitros
Factores de conversión		
1 kilogramo	=	2,2046 libras (aprox. a 2)
1 libra	=	0,4536 kg
1 onza	=	28,35 g (aprox. a 30)
1 litro	=	1,06 quarts
1 onza de liquido	=	29,57 mL (aprox. a 30)
1 pulgada	=	2,54 centimetros
1 centimetro	=	0,394 pulgadas
Grados Celsius	=	(F -32) por 5:9
Grados Fahrenheit	=	(C por 9.5) + 32
Partes por millón (PPM) A%		
1 ppm	=	0,0001%
10 ppm	=	0,001%
100 ppm	=	0,01%
1.000 ppm	=	0,1%

Tabla 80-15. Peso atómico y valencia para los elementos comunes

Elemento	Peso atómico	Valencia
Calcio (Ca)	40	2
Sodio (Na)	23	1
Potasio (K)	39	1
Cloro (Cl)	35,5	2
Magnesio (Mg)	24,3	2
Fósforo (P)	31	*

* Valencia del P es variable. Expresar las cantidades en moles para cálculos nutricionales.

Tabla 80-16. Conversión de elementos comunes

Miligramos (mg) a miliequivalentes (mEq)
Para convertir mg a mEq. mg multiplicado por valencia, dividido por peso atómico = mEq
Para convertir mEq a mg mEq multiplicado por peso atómico, dividido por valencia = mg

Tabla 80-17. Presión arterial en RNPT > 2 semanas de vida de 26-44 de edad gestacional corregida

Edad gestacional corregida	Percentil 50	Percentil 95	Percentil 99
26 semanas			
PAS	55	72	77
PAD	30	50	56
PAM	38	57	63
28 semanas			
PAS	60	75	80
PAD	38	50	54
PAM	45	58	63
30 semanas			
PAS	**65**	**80**	**85**
PAD	40	55	60
PAM	48	65	68
32 semanas			
PAS	68	83	88
PAD	40	55	60
PAM	48	62	69
34 semanas			
PAS	70	85	90
PAD	40	55	60
PAM	50	65	70
36 semanas			
PAS	72	87	92
PAD	50	65	70
PAM	57	72	71
38 semanas			
PAS	77	92	97
PAD	50	65	70
PAM	59	74	79
40 semanas			
PAS	80	95	100
PAD	50	65	70
PAM	60	75	80
42 semanas			
PAS	85	98	102
PAD	50	65	70
PAM	62	76	81
44 semanas			
PAS	88	105	110
PAD	50	68	73
PAM	63	80	85

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PAM: presión arterial media.
Adaptado de: Dionne y cols., 2012

Figura 80-1. Nomograma de la presión arterial media en recién nacidos con edades gestacionales entre 23 y 37 semanas, obtenidas de mediciones continuas en un grupo de recién nacidos. Cada línea representa el límite inferior con un intervalo de confianza del 80% para la presión arterial media según la edad en horas; el 90% de los RN debería tener una presión arterial media ≥ a la indicada por la línea correspondiente a su edad gestacional. Adaptado de: Nuntnarumit P y cols., 1999.

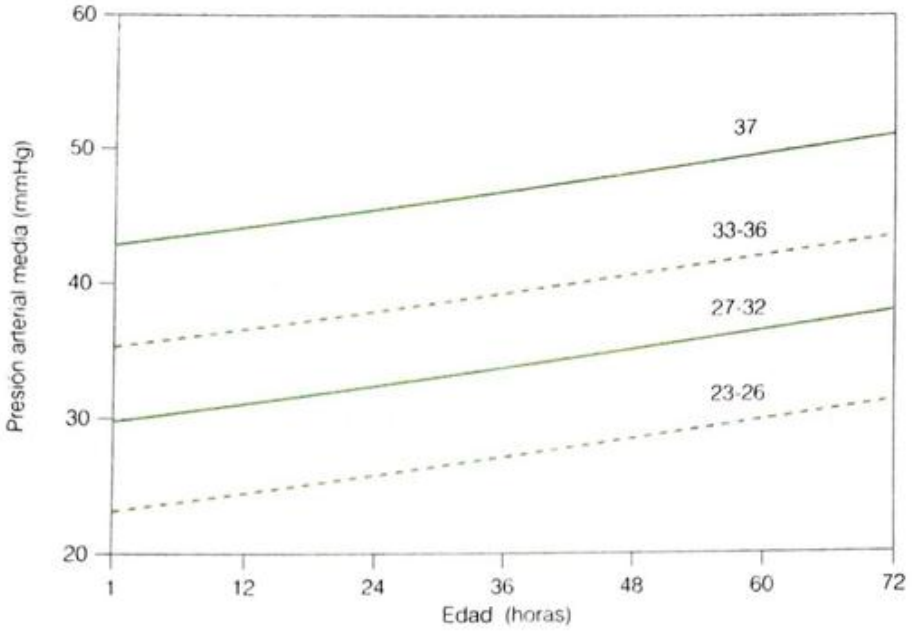
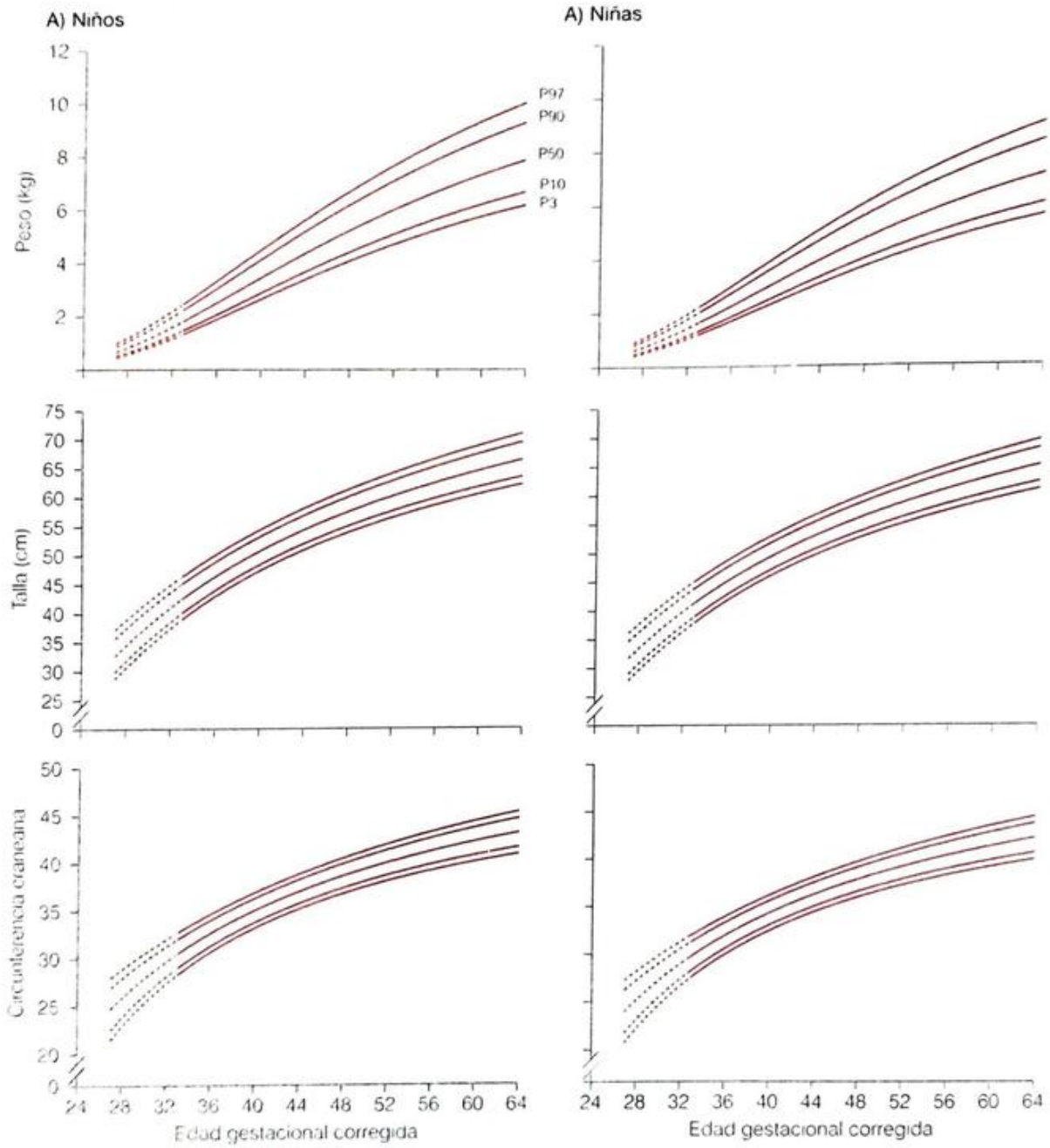


Figura 80-2. Percentiles de peso, talla y circunferencia craneana posnatal en recién nacidos prematuros. Adaptado de: Postnatal growth standards for preterm infants: Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet Glob Health 2015; 3:e681-691. Las líneas punteadas corresponden a muestra escasa en niños y extrapolación de datos en niñas.



GUÍA FARMACOLÓGICA NEONATAL

Á. González M. • M.J. Robles S. • S. Urzúa B.

81

ÍNDICE

Drogas antibacterianas

Amikacina Pág. 719
Amoxicilina Pág. 719
Ampicilina Pág. 719
Ampicilina sulbactam Pág. 719
Azitromicina Pág. 720
Aztreonam Pág. 720
Cefalosporinas:
1ra Generación: Cefazolina Pág. 720
2da Generación: Cefuroxima Pág. 720
3ra Generación: Cefotaxima Pág. 721
Ceftazidima Pág. 721
Ceftriaxona Pág. 721
4ta Generación: Cefepime Pág. 722
Clindamicina Pág. 722
Cloramfenicol Pág. 722
Cloxacilina Pág. 723
Cotrimoxazol Pág. 723
Eritromicina Pág. 723
Estreptomicina Pág. 724
Flucloxacilina Pág. 724
Fosfomicina Pág. 724
Gentamicina Pág. 724
Imipenem Pág. 725
Linezolid Pág. 725
Meropenem Pág. 725
Metronidazol Pág. 725
Mupirocina Pág. 726
Nafcilina Pág. 726
Neomicina Pág. 726
Netilmicina Pág. 726
Penicilina G potásica Pág. 726
Penicilina benzatina Pág. 727
Piperacilina Pág. 727
Rifampicina Pág. 727
Tobramicina Pág. 728
Vancomicina Pág. 728

Drogas antivirales

Aciclovir Pág. 729
Ganciclovir Pág. 729
Lamivudina (3TC) Pág. 729
Nevirapina Pág. 729
Ribavirina Pág. 729
Valganciclovir Pág. 729
Vidarabina Pág. 729
Zidovudina (AZT) Pág. 730

Drogas antifúngicas

Anfotericina B Pág. 730
Anfotericina B liposomal Pág. 730
Caspofungina Pág. 730
Flucitosina Pág. 731
Fluconazol Pág. 731
Micafungina Pág. 731
Nistatina Pág. 731

Diuréticos

Acetazolamida Pág. 732
Bumetanida Pág. 732
Clorotiazida Pág. 732
Espironolactona Pág. 732
Furosemida Pág. 732
Hidroclorotiazida Pág. 733
Metolazona Pág. 733

Cardiovascular

Adenosina Pág. 733
Adrenalina (epinefrina) Pág. 733
Albúmina humana 5% Pág. 734
Amiodarona Pág. 734
Atropina Pág. 734
Bosentán Pág. 735
Captopril Pág. 735
Diazoxide Pág. 735
Digoxina Pág. 735
Dobutamina Pág. 736
Dopamina Pág. 736

Enalapril Pág. 737
Fentolamina Pág. 737
Flecainide Pág. 737
Hidralazina Pág. 737
Ibuprofeno Pág. 737
Iloprost inhalado Pág. 737
Indometacina Pág. 738
Isoproterenol Pág. 738
Labetalol Pág. 739
Lidocaína Pág. 739
Milrinona Pág. 739
Nifedipino Pág. 739
Nitroglicerina ungüento Pág. 739
Nitroprusiato de sodio Pág. 739
Paracetamol Pág. 740
Procainamida Pág. 740
Propanolol Pág. 740
Prostaglandina E Pág. 740
Sildenafil Pág. 741
Tolazolina Pág. 741

Anticonvulsivantes

Ácido valproico Pág. 741
Diazepam Pág. 741
Fenitoína Pág. 741
Fenobarbital Pág. 742
Levetiracetam Pág. 742
Loracepam Pág. 742
Tiopental sódico Pág. 742

Sedantes y analgésicos

Fentanyl Pág. 743
Hidrato de cloral Pág. 743
Meperidina Pág. 743
Metadona Pág. 743
Midazolam Pág. 743
Morfina Pág. 743
Pentobarbital Pág. 744

Respiratorio

Adrenalina racémica Pág. 744
Aminofilina Pág. 744
Cafeína Pág. 744
Doxapram Pág. 745
Ipratropio Pág. 745
Salbutamol Pág. 745
Surfactante Pág. 745

Gastrointestinal

Ácido ursodeoxicólico Pág. 746
Colesteramina Pág. 746
Domperidona Pág. 746
Famotidina Pág. 746
Metoclorpramida Pág. 746
Omeprazol Pág. 746
Ranitidina Pág. 746

Otros fármacos

Ácido aminocaproico Pág. 746
Ácido paregórico Pág. 747
Bicarbonato de sodio Pág. 747
Dexametasona Pág. 747
Enoxaparina Pág. 748
Espercil (Ácido tranexámico) Pág. 748
Eritropoyetina Pág. 748
Flumazenil Pág. 748
Glucagón Pág. 748
Heparina Pág. 748
Hidrocortisona Pág. 749
Inmunoglobulina Pág. 749
Inmunoglobulina hiperinmune antihepatitis B Pág. 749
Inmunoglobulina hiperinmune antivaricela zóster Pág. 749
Insulina cristalina Pág. 749
Kayexalate Pág. 750
Mineralocorticoides:
Desoxicorticosterona Pág. 750
9-alfa fluorocortisol Pág. 750
Naloxona Pág. 750
Neostigmina Pág. 750
Palivizumab Pág. 750
Pancuronio Pág. 751
Piridoxina Pág. 751
Prednisona Pág. 751
Protamina Pág. 751
Succinilcolina Pág. 751
Sulfato ferroso Pág. 751
TPA Pág. 751
Vecuronio Pág. 752
Vitamina K Pág. 752

Abreviaturas

BIC: Bomba de infusión continua
sl: Sublingual
SG: Solución glucosada
ECG: Electrocardiograma
sc: Subcutáneo
SRL: Solución Ringer lactato
ET: Endotraqueal
LCR: Líquido cefalorraquídeo
SNG: Sonda nasogástrica
im: Intramuscular
mcg = µg = microgramos
SNC: Sistema nervioso central
io: Intraóseo
PVC: Presión venosa central
SOG: Sonda orogástrica
vo: Vía oral
iv: Intravenoso
SF: Solución fisiológica
CID: Coagulación intravascular diseminada

DROGAS ANTIBACTERIANAS

Amikacina

Dosis y administración: uso iv e im.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
≤ 29*	0 a 7	18	48
	8 a 28	15	36
	≥ 29	15	24
30 a 34	0 a 7	18	36
	≥ 8	15	24
≥ 35	Todos	15	24

* RN con asfixia severa

Infundir vía iv por BIC en 30 minutos. Su uso im tiene absorción variable.

Usos: tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas que son resistentes a otros aminoglicósidos.

Monitorización: niveles terapéuticos (eliminación renal, vida media 4 a 8 horas, vol. de distribución 0,6 L/kg). *Peak*: 20 a 30 µg/mL (tomarlo 30 min. después de terminar la infusión iv, o una hora después de la inyección im). Rango de toxicidad: > 40 µg/mL. *Basal*: 2 a 5 µg/mL (tomarlo previo a dosis siguiente).

Controlar función renal.

Efectos adversos y precauciones: ototoxicidad-nefrotoxicidad.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y 20% y SF.

Incompatibilidad: anfotericina B, ampicilina, clorotiazida, heparina y fenitoína. Administrar por lo menos una hora antes de compuestos que contengan penicilina.

Amoxicilina

Dosis y administración: 50 a 100 mg/kg/día c/8 horas vo.

Usos: al igual que ampicilina cubre a *Streptococcus Grupo B, Listeria* y algunos gramnegativos. Puede usarse en la fase de recuperación de una sepsis o infección moderada reemplazando a la ampicilina. No está indicada en infecciones severas.

Efectos adversos y precauciones: puede producir reacciones de hipersensibilidad (raras). En ocasiones diarrea.

Ampicilina

Dosis y administración: 50 a 100 mg/kg/dosis. Uso iv y vo.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28	12
	> 28	8
30 a 36	0 a 14	12
	> 14	8
≥ 37	0 a 7	12
	> 7	6

Las dosis mayores se usan en sepsis por *Streptococcus Grupo B* y meningitis; en esta última se usa cada 6 horas. La solución puede usarse máximo 1 hora después de preparada. La inyección iv debe infundirse en 10 a 15 min para evitar convulsiones.

Usos: antibiótico de amplio espectro de primera línea en sepsis neonatal, útil contra *Streptococcus* B, *Listeria* y algunos E. *coli*. Inefectivo contra *Haemophilus influenzae* productores de betalactamasa, *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis*.

Monitorización: no es necesaria.

Efectos adversos y precauciones: pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad manifestadas por: *rash* maculopapular, urticarial o fiebre, pero son muy raras en el período neonatal. Puede provocar nefritis intersticial. Dosis muy altas pueden producir excitación del SNC y convulsiones. Aumenta los niveles *peak* de los aminoglicósidos hasta 1 hora después si se administran simultáneamente.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: amikacina, amiodarona, eritromicina lactobionato, fluconazol, gentamicina, hidralazina, metoclopramida, midazolam y tobramicina.

Ampicilina sulbactam

Dosis y administración: se calcula en base a ampicilina, las mismas dosis indicadas para ella.

Cada frasco ampolla contiene: 500 mg de ampicilina y 250 mg de sulbactam.

Usos: antibiótico de amplio espectro, además del espectro que cubre la ampicilina, cubre agentes productores de betalactamasas y anaerobios. Indicado en infecciones resistentes a ampicilina.

Efectos adversos: al igual que la ampicilina, reacciones de hipersensibilidad.

Azitromicina

Dosis y administración: 10 mg/kg por dosis, una vez al día durante 5 días. Uso vo.

Usos: tratamiento profiláctico postexposición a *Bordetella pertussis*. También se puede utilizar como alternativa a penicilina en situaciones de hipersensibilidad o reacciones adversas.

Efectos adversos: existen pocos datos en RN. Diarrea, vómitos, irritabilidad, *rash* y sangre en deposiciones.

Aztreonam

Dosis y administración: 30 mg/kg/dosis. Inyección lenta iv en 5 a 10 minutos o im.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28	12
	> 28	8
30 a 36	0 a 14	12
	> 14	8
37 a 44	0 a 7	12
	> 7	8
≥ 45	Todos	6

Usos: infección por organismos gramnegativos susceptibles, especialmente enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa*; poca o nula actividad contra bacterias aerobios grampositivos y anaerobios. Generalmente usada en combinación con ampicilina para el tratamiento de sepsis empírica o con aminoglicósidos por sinergismo contra *Pseudomonas* y enterobacterias.

Efectos adversos y precauciones:

- Contiene 780 mg de L-Arginina por gramo (23,4 mg/kg/dosis). Se debe administrar carga de glucosa adecuada para prevenir hipoglicemia.
- Eosinofilia transitoria, flebitis en sitio de infusión.
- Diarrea, náuseas y vómitos, elevación de transaminasas y tiempo de protrombina.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: aciclovir, anfotericina B, ganciclovir, lorazepam y metronidazol.

Cefalosporinas

I) Cefalosporinas de 1ra generación

Cefazolina

Dosis y administración: 25 mg/kg. Uso iv lento en 15 a 30 minutos.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28	12
	> 28	8
30 a 36	0 a 14	12
	> 14	8
37 a 44	0 a 7	12
	> 7	8
≥ 45	Todos	6

Usos: generalmente limitada a profilaxis perioperatoria y tratamiento de infecciones urinarias y de partes blandas causadas por bacterias susceptibles. Infecciones por grampositivos, no sirve para *Enterococcus, Listeria monocytogenes*, ni *Staphylococcus meticilina* resistente; gramnegativos, *E. coli, Proteus, Klebsiella, Haemophilus influenzae*; no sirve para *Enterobacter, Pseudomonas* ni *Serratia*.

Efectos adversos

- Reacciones alérgicas (fiebre, *rash* y urticaria).
- Flebitis.
- Anormalidades hematológicas: leucopenia, eosinofilia y trombocitopenia.
- Elevación de transaminasas.
- Test de Coombs (+).

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: amiodarona, cimetidina, pentobarbital y vancomicina.

II) Cefalosporinas de 2da generación

Cefuroxima

Dosis y administración: uso iv, im o vo. Infundir en 15 a 60 minutos. Contiene 2,4 mEq de sodio por gramo.

Edad posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
0 a 7	20	12
> 7	30 a 100	8

Usos: infecciones por grampositivos, útil en *Streptococcus grupo B*. No cubre a *Enterococcus, Listeria*, ni *Staphylococcus meticilina* resistente; infecciones por gramnegativos, no cubre *Pseudomonas, Serratia* ni *Proteus*. Buena penetración a LCR con meninges inflamadas.

Efectos adversos: generalmente libre de efectos adversos, pero puede causar:

- Reacciones de hipersensibilidad, tromboflebitis, aumento transitorio de transaminasas, diarrea y raramente discrasias sanguíneas.
- Uso con precaución en paciente con falla renal.
- No administrar al mismo tiempo que los aminoglicósidos.

III) Cefalosporinas de 3ra generación

Es importante considerar que el uso de cefalosporinas de tercera generación, se ha relacionado con mayor mortalidad, colonización intestinal precoz por bacilos gramnegativos resistentes y por cándida, aumentando el riesgo de infección por estos agentes. Por lo tanto, su uso actual se recomienda solo cuando existe compromiso del sistema nervioso central.

Cefotaxima

Dosis y administración: 50 mg/kg/dosis iv en 30 minutos o im. Contiene 2.2 mEq de sodio por gramo.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28 > 28	12 8
30 a 36	0 a 14 > 14	12 8
37 a 44	0 a 7 > 7	12 8
≥ 45	Todos	6

Usos: actualmente su uso se restringe exclusivamente al tratamiento de meningitis por gramnegativos (E. *coli*, H. *influenzae, Klebsiella, Enterobacter* sp). Cubre además *Proteus sp, Serratia, Gonococcus* y *Meningococcus*. No cubre *Pseudomona* sp. Como terapia empírica debe ser usada con ampicilina para cubrir *Streptococcus* B, *Neumococcus* y *Listeria*.

Monitorización: no necesita.

Efectos adversos y precauciones:

- Reacciones de hipersensibilidad: *rash*, flebitis y diarrea.
- Tromboflebitis.
- No administrar al mismo tiempo que aminoglicósidos.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: aminofilina, bicarbonato de sodio, fluconazol y vancomicina.

Ceftazidima

Dosis y administración: 30 mg/kg/dosis. Uso iv o im. Infundir en 15 a 30 minutos.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28 > 28	12 8
30 a 36	0 a 14 > 14	12 8
37 a 44	0 a 7 > 7	12 8
≥ 45	Todos	8

Usos: infecciones por gramnegativos, *Meningococcus*, H *influenzae*, mayor acción sobre *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Poca actividad contra *Listeria* y *Enterococcus*.

Monitorización: no necesita.

Efectos adversos y precauciones:

- Reacciones de hipersensibilidad: *rash*.
- Alteraciones hematológicas, leucopenia y eosinofilia.
- Puede causar test de Coombs (+) y elevación transitoria de las pruebas de función hepática.
- No administrar al mismo tiempo que los aminoglicósidos.
- Control de función renal, uso con precaución en falla renal.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: amiodarona, eritromicina lactobionato, fluconazol, midazolam y vancomicina.

Ceftriaxona

Dosis: uso iv o im.

Peso (kg)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
< 2	50	24
≥ 2	50 a 100	24

Administración: iv por BIC en 30 min. Para inyección intramuscular puede mezclarse con lidocaína al 1%.

Usos: Tratamiento de meningitis y sepsis neonatal causada por organismos grampositivos y gramnegativos, excepto *Pseudomona, Enterococcus, Staphylococcus meticilino* resistente y *Listeria*.

Monitorización: hemograma, pruebas de función renal, transaminasas y bilirrubina TTPA.

Efectos adversos y precauciones:
- Diarrea.
- Alteraciones hematológicas eosinofilia, trombocitosis y leucopenia.
- Alteración de pruebas de coagulación.
- Ascensos del BUN y creatinina.
- Ascensos de transaminasas y bilirrubina. Compite con la bilirrubina por la unión de albúmina, por lo que se debe usar con precaución en RN con hiperbilirrubinemia.
- No se recomienda su uso en RN.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: Aminofilina, fluconazol y vancomicina.

IV) Cefalosporina de 4ta generación

Cefepime

Dosis: uso iv o im.

Edad posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
0 a 14	30	12
> 14	50	12

Meningitis o infecciones severas por *Pseudomona* o *Enterobacter* administrar c/8 h.

Administración: iv por BIC en 30 min. Para inyección intramuscular puede mezclarse con lidocaína al 1%.

Usos: tratamiento infección severa causada por organismos gramnegativos que son resistentes a cefalosporinas de 3ra generación (E. *coli*, H. *influenzae, Enterobacter, Klebsiella, Morganella, Serratia, Proteus, Neisseria* y *Pseudomona aeruginosa*) y grampositivos *Streptococcus, Staphylococcus aureus*.

Efectos adversos y precauciones:
- Diarrea.
- *Rash*.
- Eosinofilia.
- Ascensos de transaminasas.
- Test de Coombs (+).

Soluciones compatibles: SG 5%, 10%, SRL y SF.

Incompatibilidad: aciclovir, anfotericina B, aminofilina, cimetidina, diazepam, dobutamina, dopamina, enalapril, famotidina, ganciclovir, gentamicina, metoclopramida, morfina, sulfato de magnesio, tobramicina y vancomicina.

Clindamicina

Dosis y administración: 5 a 9 mg/kg/dosis, iv lento en 30 minutos por BIC o vo.

Edad posnatal (semanas)	Dosis (mg)	Intervalo (horas)
≤ 32	5	8
32 a 40	7	8
> 40	9	8

Alargar el intervalo entre las dosis en pacientes con disfunción hepática.

Usos: infecciones causadas por agentes anaeróbicos, incluyendo a *Bacteroides* sp, resistente a penicilina; también es efectiva *in vitro* contra cocáceas Gram (+). No efectiva contra Gram (−). Pobre paso a LCR; no usar en meningitis.

Monitorización: controlar función hepática, observar función gastrointestinal, guayaco.

Niveles plasmáticos: muy variables entre 2 y 10 µg/mL.

Efectos adversos y precauciones: el principal efecto adverso es diarrea; colitis pseudomembranosa es muy rara en niños, pero potencialmente fatal (tratamiento con vancomicina o metronidazol vo). Usarla con precaución en niños con insuficiencia hepática o renal.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: aminofilina, barbitúricos, ciprofloxacino, fluconazol, fenitoína y gluconato de calcio.

Cloramfenicol

Dosis:

Carga: 20 mg/kg.

Mantención:
- RNPT < 1 mes de vida: 2,5 mg/kg/dosis c/6 h.
- RNPT > 1 mes de vida o RNT < 1 semana: 5 mg/kg/dosis c/6 h.
- RNT > 1 semana: 12,5 mg/kg/dosis c/6 h.

Administración: vía iv por BIC en 30 minutos. No administrar im. Uso vo ha demostrado absorción muy errática en RN.

Usos: agente bacteriostático de amplio espectro. Muy buena entrada a LCR. Bactericida para *H. influenzae* y *Neisseria meningitidis*. Bacteriostático para E. *coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Gonococcus*, *Staphylococcus*, *Neumococcus* y *Streptococcus* grupo A, B, C, no *Enterococcus* D y G. Droga de elección para *Salmonella typhi*.

Monitorización: niveles basales terapéuticos útiles: 10-25 µg/mL.

- Control de hemograma con recuento de reticulocitos cada 3 días.
- Control de función hepática y renal.

Efectos adversos y precauciones: puede ocurrir depresión reversible de la médula ósea, y menos frecuentemente anemia aplástica irreversible. Síndrome del niño gris: distensión abdominal, cianosis, palidez y colapso cardiovascular que puede llevar a la muerte, hiperamonemia y acidosis metabólica; se observa con niveles mayores a 50 µg/mL.

Inhibe parcialmente el metabolismo del fenobarbital y la fenitoína.

No administrar a RN con hiperbilirrubinemia, especialmente si son prematuros.

Cloxacilina

Dosis y administración: 25 a 50 mg/kg/dosis. Dosis más altas en meningitis. Uso iv, im o vo.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28 > 28	12 8
30 a 36	0 a 14 > 14	12 8
37 a 44	0 a 7 > 7	12 8
≥ 45	Todos	6

Usos: infecciones por Gram (+), especialmente por *E. aureus*.

Efectos adversos y precauciones:

- Hipersensibilidad: *rash*.
- Nefritis intersticial con hematuria-proteinuria.
- Depresión de médula ósea.
- No infundir en forma simultánea con aminoglicósidos ya que eleva sus niveles.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: amikacina, bicarbonato de sodio, cafeína citrato, gentamicina, netilmicina y tobramicina.

Cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetropim)*

Dosis y administración:

Carga: 10 mg/kg/dosis de sulfametoxazol iv o 3 mg/kg/dosis de trimetropim iv.

Mantención: 3 mg/kg/dosis de sulfametoxazol iv c/12 h o 1,5 a 3 mg/kg/dosis de trimetropim iv c/12.

Infecciones severas: 6 a 10 mg/kg/dosis de trimetropim cada 12 horas iv.

Profilaxis: 1 mg/kg/dosis de trimetropim cada 24 horas vo. Infundir por BIC en 60 a 90 min.

Soluciones compatibles: SG 5%.

Usos: infección por bacterias gramnegativas y *Staphylococcus* resistentes a antibióticos habituales.

Monitorización: controlar función renal, hemograma seriado y bilirrubinemia.

Efectos adversos y precauciones:

- Alteraciones hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y anemia megaloblástica.
- Compite con la bilirrubina por la albúmina, pero este efecto no es importante con las dosis indicadas; usarlo con precaución en pacientes con hiperbilirrubinemia.
- Hipersensibilidad: *rash* cutáneo.

* Su uso en RN no está aprobado por la FDA.

Eritromicina

Dosis y administración: uso iv o vo.

- Infecciones por *Chlamydia* y *B. pertussis*: 12,5 mg/kg/dosis c/6 h, vo.
- Otras infecciones y profilaxis: 10 mg/kg/dosis c/6 h, vo.
- Infecciones severas o vo no disponible: 5 a 10 mg/kg/dosis c/6 h iv por BIC al menos en 60 min.

Uso como proquinético: 2,5 a 12,5 mg/kg/dosis c/6 h vo (partir con dosis menor y titular).

Usos: tratamiento de infección por *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Tratamiento y profilaxis de *Bordetella pertussis*. Como sustituto de la penicilina cuando hay una alergia significativa. Para tratamiento de dismotilidad intestinal e intolerancia digestiva.

Monitorización: control de la función hepática, ya que la droga se metaboliza en el hígado y excreta a través de la bilis y riñones.

Efectos adversos y precauciones:

- Colestasis intrahepática con la forma de estolato.
- Puede interferir con la acción del cloramfenicol, ya que actúan al mismo nivel.
- Puede aumentar los niveles de aminofilina.
- En menores de 2 semanas de edad aumenta el riesgo de estenosis hipertrófica del píloro.

Soluciones compatibles: SF y agua destilada para vía iv.

Incompatibilidad vía iv: SG 5% y SG 10%.

Estreptomicina

Dosis y administración: 20 a 30 mg/kg/día, c/12 horas im hasta 10 días.

Usos: infecciones por bacterias sensibles que no cubren los esquemas habituales hasta *Staphylococcus aureus* y tuberculosis.

Monitorización: pruebas de función renal (reducir dosis en insuficiencia renal).

Efectos adversos y precauciones: nefrotoxicidad y ototoxicidad. Puede causar depresión del SNC.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28 > 28	12 8
30 a 36	0 a 14 > 14	12 8
≥ 37	0 a 7 > 7	12 8

Flucloxacilina

Dosis: 50 mg/kg/dosis iv o vo.
Administración: vía iv a pasar lento.

Usos: tratamiento de infecciones producidas por *S. aureus* y *S. epidermidis* sensibles.

Incompatibilidad vía iv: aminoglicósidos.

Fosfomicina

Dosis y administración: 100 a 200 mg/kg/día, c/6 a 8 horas iv o im.
Administrar vía iv por BIC en 30 min.

Usos: infecciones por bacterias sensibles.

Monitorización: pruebas de función renal y electrólitos.

Efectos adversos y precauciones:

- Disfunción renal.
- Hipernatremia (cada gramo contiene 14,5 mEq/Na).

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
≤ 29*	0 a 7 8 a 28 ≥ 29	5 4 4	48 36 24
30 a 34	0 a 7 ≥ 8	4,5 4	36 24
≥ 35	Todos	4	24

* RN con asfixia severa

Gentamicina

Dosis y administración: uso iv o im.
Administrar vía iv por BIC en 30 min (inyección iv directa no es recomendada). La inyección im tiene absorción muy variable, especialmente en los niños muy pequeños.

Usos: tratamiento de infecciones por bacilos entéricos gramnegativos. Infecciones severas por *S. aureus meticilina* resistente. Usado en combinación con penicilina tiene acción sinergista contra *Streptococcus* grupo D.

Monitorización: niveles terapéuticos séricos.
Peak: 5 a 10 µg/mL (tomarlo 30 min después que termine la infusión o 1 hora después de la inyección im); rango de toxicidad > 14 µg/mL. *Basal*: 0,5 a 1 µg/mL. Controlar función renal.

Efectos adversos y precauciones:

- Nefrotoxicidad, ototoxicidad y *rash* macular.
- No administrar en forma simultánea con penicilinas o derivados, hacerlo 1 hora antes, ya que ellas aumentan los niveles *Peak*.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad vía iv: anfotericina B, ampicilina, cefepime, cloxacilina, furosemida, imipenem cilastatina, heparina (concentraciones > a 1 U/ mL), indometacina, meticilina, penicilina G y propofol.

Imipenem

Dosis y administración: 20 a 25 mg/kg/dosis iv en 30 minutos o im.

Peso (g)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
< 1 200	0 a 28	18 a 24
1 200 a 2 000	0 a 28	12
> 2 000	0 a 7	12
> 2 000	> 7	8

Efectos adversos y precauciones:

- No debería ser usado en meningitis, patología preexistente del SNC y severa disfunción renal, ya que en estas condiciones frecuentemente se producen convulsiones.
- Trombocitosis y reacción local en el sitio de infusión es lo más frecuente.
- Eosinofilia, aumento de las transaminasas hepáticas y diarrea.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: amikacina, amiodarona, bicarbonato de sodio, fluconazol, gentamicina, loracepam, milrinona y tobramicina.

Linezolid

Dosis y administración: uso en infusión iv durante 30 a 120 minutos y vo.

EG	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
RNPT < 7 días	10	12
RNT	10	8

Usos: en infecciones que no comprometen el SNC incluyendo endocarditis por grampositivos (*Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Enterococcus resistente* a vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina).

Monitorización: presión arterial si está recibiendo drogas vasoactivas. Control transaminasas y hemograma en forma periódica.

Efectos adversos y precauciones:

- Aumento de transaminasas.
- Diarrea.
- *Rash*.
- Anemia y trombocitopenia.

Meropenem

Dosis y administración: 20 mg/kg/dosis cada 12 horas. Uso en infusión iv durante 30.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Dosis (mg)	Intervalo (horas)
< 32	< 14	20	12
	≥ 14	20	8
≥ 32	< 14	20	8
	≥ 14	30	8

En meningitis e infecciones causadas por *Pseudomonas*: 40 mg/kg/dosis cada 8 horas.

Usos: en meningitis causadas por *Pneumococcus* e infecciones severas causadas por gramnegativos resistentes a otros antibióticos, especialmente a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas.

Monitorización: hemograma y transaminasas en forma periódica.

Efectos adversos y precauciones:

- Aumento de transaminasas.
- Eosinofilia y trombocitosis.
- Inflamación del sitio de inyección.
- Desarrollo de resistencia a cefalosporinas de *Enterobacter, Pseudomonas, Serratia, Proteus, Citrobacter* y *Acinetobacter*.

Metrodinazol

Dosis y administración: carga: 15 mg/kg/dosis iv; mantención: 7,5 mg/kg/dosis iv.

Edad posnatal (semanas)	Intervalo (horas)
≤ 34	12
34-40	8
> 40	6

Infundir por BIC en 1 hora.

Usos: infecciones por bacterias anaerobias, enterocolitis necrotizante cuando hay perforación intestinal.

Monitorización: hemograma seriado.

Efectos adversos y precauciones:

- Alteraciones hematológicas: leucopenia (rara).
- Ocasionalmente vómitos y diarrea.
- *Rash* y flebitis en el sitio de inyección.
- Potencia la acción de los anticoagulantes.

Soluciones compatibles: SG 5% y SF.

Incompatibilidad vía iv: aztreonam y meropenem.

Mupirocina

Dosis y administración: aplicación tópica 3 veces al día en zona afectada.

Usos: infecciones cutáneas causadas por *S. aureus, S. epidermidis, S. saprophyticus* y *Streptococcus pyogenes*.

Efectos adversos y precauciones: usar solo sobre la piel. El uso rutinario puede seleccionar bacterias resistentes. No se han descrito efectos adversos a la administración tópica.

Nafcilina

Dosis y administración: 25 a 50 mg/kg/dosis iv lento. Dosis más alta en meningitis.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28 > 28	12 8
30 a 36	0 a 14 > 14	12 8
37 a 44	0 a 7 > 7	12 8
≥ 45	Todos	6

Usos: tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus* productor de penicilinasa, particularmente si hay falla renal ya que se excreta por vía hepática.

Monitorización: hemograma seriado y pruebas de función hepática.

Reacciones adversas y precauciones:
- Se han reportado casos de agranulocitosis o granulocitopenia.
- El intervalo de las dosis debe ser alargado en pacientes con disfunción hepática.
- Muy irritante de venas: observar signos de flebitis.
- No administrar en forma simultánea con aminoglicósidos.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad vía iv: amikacina, aztreonam, gentamicina, hidrocortisona succinato, insulina, metilprednisolona, midazolam, netilmicina, tobramicina y vancomicina. Soluciones con aminoácidos y lipídicas.

Neomicina

Dosis y administración: 50 a 100 mg/kg/día, c/6 horas vo.

Usos: muy poco usado en el RN. Se ha usado en tratamiento de diarrea por *E. coli* enteropatógeno, también como profiláctico de enterocolitis necrotizante en períodos epidémicos.

Efectos adversos y precauciones: aunque la absorción por vía oral es mínima, vigilar nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Netilmicina

Dosis: 4 a 5 mg/k iv.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
≤ 29*	0 a 7	5	48
	8 a 28	4	36
	≥ 29	4	24
30 a 34	0 a 7	4,5	36
	≥ 8	4	24
≥ 35	Todos	4	24

* RN con asfixia severa

Administración: uso iv en BIC en 30 minutos. Administrar separado de infusiones que contengan betalactámicos. El uso im presenta absorción variable.

Usos: aminoglicósido útil en infecciones por gramnegativos resistentes a otros aminoglicósidos.

Monitorización: niveles plasmáticos terapéuticos: *peak*: 6 a 12 µg/mL y *basal*: 2 µg/mL.

Efectos adversos y precauciones:
- Nefrotoxicidad.
- Ototoxicidad.
- Administrar por lo menos una hora antes de compuestos que contengan penicilina.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: ampicilina, anfotericia B, cefepime, cloxacilina, furosemida, heparina (concentraciones > 1 U/mL), meticilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina G y propofol.

Penicilina G potásica

Dosis y administración:
- Meningitis: 75.000 a 100.000 U/kg/dosis cada 8 horas iv lento en 30 minutos o im.

- Sepsis: 25.000-50.000 U/kg/dosis c/12 horas iv lento en 15 minutos o im.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28 > 28	12 8
30 a 36	0 a 14 > 14	12 8
37 a 44	0 a 7 > 7	12 8
≥ 45	Todos	6

Para infección por *Streptococcus* grupo B usar las dosis mayores y agregar un aminoglicósido.

Usos: tratamiento de infecciones causadas por bacterias susceptibles: *Streptococcus* (no *Enterococcus*), *Gonococcus*, sífilis congénita.

Monitorización: Na y K plasmático cuando se usan dosis altas (1 millón de U contiene 1,7 mEq de K y 0,3 mEq de Na. Penicilina sódica contiene 2 mEq de Na por 1 millón de U).

Efectos adversos y precauciones:
- Depresión de médula ósea.
- No se han visto reacciones de hipersensibilidad de RN.
- No administrar en forma simultánea con aminoglicósidos.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: amikacina, aminofilina, anfotericina B, gentamicina, metoclopramida, netilmicina y tobramicina.

Penicilina benzatina

Dosis y administración: 50.000 U/kg im por 1 vez.

Usos:
- Discutido: hijo de madre con sífilis o RPR/VDRL (+) asintomático.
- Si hay evidencias de sífilis congénita debe tratarse con penicilina sódica o procaínica.

Efectos adversos: además de los descritos para la penicilina, existe riesgo de vasoespasmo y necrosis tisular por inyección intraarterial.

Piperacilina/Tazobactam

Dosis y administración: 80 a 100 mg/kg/dosis iv o im.

Edad posnatal (semanas)	Dosis (mg)	Intervalo (horas)
< 30	100	8
30 a 35	80	6
35 a 49	80	4

Administración iv por BIC en 30 minutos.

Usos: penicilina semisintética con acción anti *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia*, E. *coli*, *Enterobacter* y *Proteus*. También efectiva contra *Streptococcus* grupo B.

Monitorización: niveles plasmáticos terapéuticos: *peak*: 150 µg/mL y *basal*: 15 a 50 µg/mL.

Efectos adversos:
- Eosinofilia e hiperbilirrubinemia.
- Elevaciones de SGOT, BUN y creatininemia.
- No administrar en forma simultánea con aminoglicósidos.

Soluciones compatibles: SG 5%, 10% y SF.

Incompatibilidad: amikacina, amiodarona, fluconazol, gentamicina, netilmicina, tobramicina y vancomicina.

Rifampicina

Dosis y administración:
- vo: 10 a 20 mg/kg/dosis cada 24 horas.
- iv: 5 a 10 mg/kg/dosis cada 12 horas por BIC en 30 minutos.
- Profilaxis contactos de alto riesgo de enfermedad meningocócica: 5 mg/kg c/12 horas por 2 días.
- Profilaxis para enfermedad invasiva por *H. influenzae* B: 10 mg/kg/dosis cada 24 horas por 4 días.

Usos: en combinación con vancomicina o aminoglicósidos para el tratamiento de infecciones estafilocócicas persistentes. Profilaxis para *N. meningitidis* y *H. influenzae* B.

Monitorización: pruebas hepáticas, bilirrubinemia y recuento seriado de plaquetas.

Efectos adversos y precauciones:
- Coloración anaranjada de sudor, orina lágrimas y secreciones bronquiales.

- Extravasación produce dolor e inflamación local.
- Aumenta el metabolismo de otras drogas y por lo tanto disminuye su efecto: aminofilina, amiodarona, corticoides, digoxina, fluconazol, midazolam, morfina, fenobarbital, fenitoína, propranolol y zidovudina.

Soluciones compatibles: SG 5% y SF.

Tobramicina

Dosis y administración:

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
≤ 29*	0 a 7	5	48
	8 a 28	4	36
	≥ 29	4	24
30 a 34	0 a 7	4,5	36
	≥ 8	4	24
≥ 35	Todos	4	24

* RN con asfixia severa

La administración iv debe realizarse por BIC en 30 min. La inyección im se asocia con absorción variable, especialmente en el RN muy pequeño.

Usos: aminoglicósido útil en tratamiento de infecciones por gramnegativos, resistente a otros aminoglicósidos.

Monitorización: niveles terapéuticos plasmáticos: *peak*: 5 a 10 µg/mL (tomar 30 min. después de terminada la infusión o 1 hora después de la inyección im) y *basal*: 1 a 2 µg/mL. Controlar función renal.

Efectos adversos y precauciones:
- Ototoxicidad y nefrotoxicidad.
- Administrar al menos 1 hora antes de antibióticos del tipo penicilinas.

Soluciones compatibles: SG 5%, SG 10% y SF.

Incompatibilidad: ampicilina, anfotericina B, cefepime, cloxacilina, imipenem, indometacina, heparina (concentraciones > 1 U/mL), meticilina, penicilina G y propofol.

Vancomicina

Dosis y administración: 10 mg/kg/dosis en sepsis y 15 mg/kg/dosis en meningitis.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 14	18
	> 14	12
30 a 36	0 a 14	12
	> 14	8
37 a 44	0 a 7	12
	> 7	8
≥ 45	Todos	6

Administración iv por BIC en 2 horas. Una vez reconstituido se puede guardar el medicamento refrigerado por 14 días sin perder su potencia.

Usos: tratamiento de infecciones por *Staphylococcus meticilino* resistente y *Pneumococcus penicilino* resistentes. Tratamiento de colitis por *Clostridium difficile* (vo).

Monitorización: niveles plasmáticos terapéuticos: *peak*: 25 a 40 µg/mL (tomar 30 min. después del término de la infusión) y *basal*: 5 a 10 µg/mL.
Controlar función renal.

Efectos adversos y precauciones:
- Nefrotoxicidad, elevada si se usa en forma simultánea con aminoglicósidos.
- Ototoxicidad.
- Se ha demostrado neutropenia en casos de tratamiento prolongado (> 3 sem).
- Flebitis: se minimiza con una buena dilución y pasaje lento.
- Síndrome de cuello rojo: Caracterizado por una súbita y profunda hipotensión con o sin *rash* maculopapular en cara, cuello, parte superior del tórax, y extremidades. La reacción parece ser mediada parcialmente por una respuesta histaminérgica (no es una reacción alérgica). Aparentemente se debe a una infusión muy rápida del medicamento (algunos minutos), pero también se ha visto cuando se administra correctamente.

Soluciones compatibles: SG 5%, SG 10% y SF.

Incompatibilidad: cefazolina, cefepime, cefotaxima, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cloramfenicol, dexametasona, fenobarbital, heparina (concentraciones > 1 U/mL), meticilina, pentobarbital y piperacilina.

DROGAS ANTIVIRALES

Aciclovir

Dosis y administración: 20 mg/kg/dosis cada 8 h iv por BIC a pasar en 1 hora para prevenir daño tubular renal. Aumentar el intervalo entre dosis en pacientes < 34 semanas o con función renal o hepática alterada a cada 12 horas iv. En RN con insuficiencia renal y creatinina > 1,5 mg/dL u oliguria (diuresis< 1 mL/kg/hora): 5 mg/kg/dosis cada 24 horas.

Administrar por BIC en 60 min (para prevenir daño tubular renal).

Usos: tratamiento de infecciones neonatales por *Herpes simplex*, infección por *Varicella zoster* con compromiso pulmonar y SNC (las concentraciones en el SNC son el 50% de las del plasma), y encefalitis por *Herpes simplex*.

Monitorización: controlar función renal.

Efectos adversos y precauciones:

- Muy escasos, puede existir disfunción renal transitoria y cristaluria.
- Flebitis en sitio de punción: diluir más la solución, la que debe tener menos de 7 mg/mL.

Soluciones compatibles: SG 5%, SG10% y SF.

Ganciclovir

Dosis: 6 mg/kg/dosis c/ 12 h iv por BIC en 1 hora. Duración del tratamiento: 6 semanas.

En neumonitis severa, hepatitis y meningitis por CMV: 10 mg/kg/dosis cada 8 horas, disminuir a 2,5 mg/kg/dosis el día 8 del tratamiento. Duración: 2 a 6 semanas.

Usos: tratamiento de la infección congénita o adquirida por CMV.

Efectos adversos y precauciones:

- Disminuir dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- Neutropenia es el efecto adverso más frecuente. El tratamiento debe discontinuarse si la neutropenia no cede luego de reducir la dosis de tratamiento a la mitad.
- Anemia y trombocitopenia menos frecuentes.

Lamivudina (3TC)

Dosis y administración: 2 mg/kg/dosis c/12 h vo por 1 semana.

Usos: tratamiento de RN hijos de madre VIH (+) no tratadas durante el embarazo, combinado con AZT.

Monitorización: no necesaria por ser un tratamiento breve.

Efectos adversos y precauciones: generalmente bien tolerada.

Nevirapina

Dosis y administración: 2 mg/kg vo en dosis única a las 48 a 72 h de vida.

Dar una dosis inmediatamente después de nacer si la madre recibió nevirapina menos de una hora antes del parto, y luego repetir a las 48 a 72 h.

Usos: tratamiento combinado con zidovudina en RN hijos de madres VIH (+).

Efectos adversos y precauciones: sin reportes en neonatos.

Ribavirina

Dosis y administración: se administra en aerosol (por un generador de pequeñas partículas) entre 12 a 18 horas por día por 3 a 7 días.

Se preparan: 6 g de ribavirina en 300 mL de agua estéril (20 mg/mL). La ribavirina es teratogénica y los miembros del equipo de salud deben protegerse de la inhalación de este fármaco. Máximo efecto terapéutico se observa a los 2 a 4 días de tratamiento.

Usos: infecciones por virus sincicial respiratorio en niños de riesgo: prematuros con displasia broncopulmonar y cardiopatías congénitas.

Efectos adversos y precauciones:

- Broncoespasmo.
- Puede condensar en las mangueras del ventilador.
- Teratogénica.

Valganciclovir

Dosis: 16 mg/kg/dosis c/ 12 h vo. Duración del tratamiento: 6 semanas.

Usos: tratamiento de mantención para infección congénita o adquirida por CMV.

Efectos adversos y precauciones:

- Disminuir dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- Neutropenia es el efecto adverso más frecuente. El tratamiento debe discontinuarse si la neutropenia no cede luego de reducir la dosis a la mitad. No debe administrarse si el recuento de neutrófilos es < 500/mm^3 o recuento de plaquetas es < 25.000/mm^3.

Vidarabina

Dosis y administración: 15 a 30 mg/kg/día; infundir en 12 horas (se adiciona a los sueros estándar).

Usos: infección por virus *Herpes simplex* neonatal y encefalitis.

Monitorización: control de función hepática, renal y hemograma.

Efectos adversos y precauciones:

- Disfunción hepática y renal.
- Toxicidad en SNC.
- Alteraciones hematológicas y leucopenia.

Zidovudina (AZT)

Dosis y administración: 1,5 mg/kg/dosis iv por BIC en 1 hora; 2 mg/kg/dosis vo.

Las dosis e intervalos recomendados por la NIH a noviembre del 2017 son las siguientes:

EG (semanas)	Edad posnatal (semanas)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 - 4 4 - 6	2 3	12
30 a 34	0 - 2 2 - 6	2 3	12
≥ 35	0 - 6	4	12

Inicio del tratamiento entre las 6 y 12 horas de vida completando 6 semanas.

Usos: tratamiento profiláctico de hijos de madres VIH (+) y tratamiento de RN infectados.

Efectos adversos y precauciones: neutropenia y anemia. Uso con precaución en pacientes con daño renal y hepático.

Soluciones compatibles: SG 5% y SF.

Incompatibilidad: productos sanguíneos y soluciones proteicas.

DROGAS ANTIFÚNGICAS

Anfotericina B

Dosis y administración: 1 mg/kg/ día iv. Infundir por BIC en 6 horas en una concentración de 0,1 mg/mL.

Si se administra junto con flucitosina usar 0,3 mg/kg/día.

Puede necesitar tratamiento por 4 a 6 semanas. Las dosis no requieren reducción si existe una disfunción renal, a menos que sea severa, en dicho caso debe espaciarse las dosis a cada 2 a 5 días.

Usos: tratamiento de infecciones sistémicas por hongos y micosis superficiales severas.

Monitorización: hemograma, electrólitos, función renal y hepática seriada.

Efectos adversos y precauciones:

- Disminuye el flujo renal y velocidad de filtración glomerular, pudiendo dañar el epitelio del túbulo renal y provocar pérdida de K^+, menor reabsorción de sodio y acidosis tubular.
- Disfunción hepática.
- Alteraciones hematológicas: anemia, trombocitopenia y reacciones de hipersensibilidad: fiebre, calofríos y vómitos.
- No debe usarse con suero fisiológico, porque precipita.
- Puede provocar irritación del sitio de infusión que puede ser evitada adicionando heparina 1 U/mL.
- Proteger la solución de la luz.

Soluciones compatibles: SG 5%, SG 10% y SG 20%.

Incompatibilidad: SF y solución con aminoácidos.

Anfotericina B liposomal

Dosis y administración: 3 a 7 mg/kg/dosis, cada 24 horas iv en infusión lenta durante 2 horas. Partir con 1 mg/kg e incrementar diariamente en 1 mg/ kg. Usar las dosis mayores para tratar meningitis, osteoartritis, *Aspergillosis* e infecciones por *Cryptococcus*.

Usos: tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas resistentes a la anfotericina B o en pacientes con disfunción renal o hepática. Es anfotericina intercalada en un liposoma de doble capa; se une al componente esterol de la membrana celular produciendo alteraciones de permeabilidad y muerte. No debe utilizarse en infecciones con compromiso renal, por podo efecto.

Monitorización: chequear hemograma buscando anemia y trombocitopenia, electrólitos, BUN, diuresis y transaminasas. La medición de niveles no está bien definida.

Efectos adversos: anemia, trombocitopenia, hipokalemia, náuseas y vómitos, y fiebre.

Soluciones compatibles: SG 5%.

Incompatibilidad: SF y solución con aminoácidos.

Caspofungina

Dosis y administración: 0-5-2 mg/kg/dosis, cada 24 horas iv o 50 mg/m²/día iv en 60 minutos.

Usos: su uso en RN no ha sido aprobado por la FDA y existen pocos reportes de su uso en RN.

Se ha utilizado en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas resistentes a anfotericina B y en infecciones severas y persistentes por todos los tipos de *Candida* y *Aspergillus*.

Efectos adversos:
- Disfunción hepática.
- Eosinofilia, descensos de hemoglobina y/o hematocrito, descenso de neutrófilos y plaquetas.

Monitorización: transaminasas, bilirrubina, función renal y hemograma. Diarrea, vómitos y náuseas.

Precauciones: puede requerir aumentar las dosis cuando se administra en conjunto con rifampicina, dexametasona y carbamacepina.

Flucitosina

Dosis y administración: 12,5 a 37,5 mg/kg/dosis, cada 6 horas vo. Aumentar el intervalo de dosis en disfunción renal.

Usos: agente antifúngico usado en combinación con anfotericina en infecciones sistémicas causadas por *Candida* y *Cryptococcus*.

Monitorización: niveles plasmáticos terapéuticos: *peak*: 50 a 80 µg/mL.

Controlar función renal; transaminasas y fosfatasas alcalinas. Control hemograma bisemanal.

Efectos adversos y precauciones:
- Efectos tóxicos se relacionan con niveles superiores de 100 µg/mL y son usualmente reversibles.
- Puede verse depresión de médula ósea, hepatitis, diarrea, *rash* cutáneo, aumento del BUN y creatinina y alteraciones del SNC.
- Aumenta la toxicidad de anfotericina B.
- No debe usarse sola por la alta posibilidad de resistencia.

Fluconazol

Dosis profilácticas: 3 a 6 mg/kg/dosis 2 veces por semana.

Dosis terapéuticas: 25 mg/kg/dosis de carga y luego 6-12 mg/kg/dosis iv en 30 minutos o vo.

Usos: infecciones sistémicas, meningitis y micosis superficial severa causada por especies de *Candidas*.

EG (semanas)	Edad posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 14 > 14	72 48
30 a 36	0 a 14 > 14	48 24
37 a 44	0 a 7 > 7	48 24
≥ 45	Todos	6

Monitorización: controlar función renal, transaminasas hepáticas y hemograma (por eosinofilia).

Efectos adversos y precauciones:
- Elevación reversible de transaminasas hepáticas, náuseas, diarrea y vómitos.
- Interfiere con el metabolismo de barbitúricos, fenitoína, cafeína, teofilina y midazolam. Puede incrementar los niveles de aztemizol y terfenadina produciendo arritmias fatales (*torsades de pointes*). Contraindicado en pacientes que reciben cisaprida, por arritmias.
- Puede causar *rash* y leucopenia.
- No administrar junto con: anfotericina B, ampicilina, gluconato de calcio, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cloramfenicol, clindamicina, digoxina, furosemida, imipenem y cotrimoxazol.

Soluciones compatibles: SG 5% y SG 10%.

Incompatibilidad: ampicilina, anfotericina B, cefotaxima, ceftazidima, cotrimoxazol, eritromicina lactobionato, furosemida, gluconato de calcio, imipenem, piperaciclina y ticarcilina.

Micafungina

Dosis y administración: 10 mg/kg/dosis, cada 24 horas iv.

Se ha utilizado en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas resistentes a anfotericina B y en infecciones severas y persistentes por todos los tipos de *Candida* y *Aspergillus*.

Efectos adversos:
- Disfunción hepática. Se han descrito tumores hepáticos en ratas.
- Eosinofilia, descensos de hemoglobina y/o hematocrito, descenso de neutrófilos y plaquetas.

Monitorización: transaminasas, bilirrubina, función renal y hemograma. Diarrea, vómitos y náuseas.

Nistatina

Dosis y administración:
- Vía oral: 400.000 U/día, cada 6 a 8 horas.
- Vía tópica: aplicada como pomada 4 veces al día con las mudas.

Usos: candidiasis oral (algorra) y candidiasis gluteogenital.

Efectos adversos y precauciones: puede producir diarrea y síntomas gastrointestinales.

DIURÉTICOS

Acetazolamida

Dosis y administración

- Diurético: 5 mg/kg/dosis cada 6 horas iv o vo.
- Anticonvulsivante: 8-30 mg/kg/día vo cada 6 a 8 horas.
- Alcalinización de la orina: 5 mg/kg dosis cada 8 a 12 horas.
- Disminución del LCR: 20-100 mg/kg/día cada 6 a 8 horas.

La administración im es dolorosa. Una vez constituido debe usarse dentro de las primeras 24 horas.

Usos: disminuye la producción de LCR: tratamiento de la hidrocefalia en el RN que no es buen candidato para cirugía.

- **Diurético**: inhibe la anhidrasa carbónica, lo que disminuye la reabsorción de sodio y bicarbonato en el túbulo renal (produce acidosis metabólica).
- **Anticonvulsivante**: en convulsiones neonatales refractarias a tratamiento habitual. Alcalinizador de la orina: uso en acidosis tubular renal.

Monitorización: balance hídrico; electrólitos y gases en sangre; y perímetro craneano.

Reacciones adversas y precauciones:

- Acidosis metabólica, que puede ser muy severa en niños prematuros.
- Hipocalcemia e hipokalemia e irritación gastrointestinal.

Bumetanida

Dosis: 0,01 a 0,1 mg/kg dosis cada 6 horas i v, im o vo. Dosis máxima diaria 0,1 mg/kg/día

Infusión continua: 7 µg/kg/hora.

Usos: diurético de asa usado en pacientes con edema que no responde a furosemida secundario a insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal y/o hepática. Es 40 veces más potente que furosemida.

Monitorización: ELP, diuresis, gases en sangre, peso diario o cada 12 horas según sea necesario.

Efectos adversos y precauciones:

- Disminuye la producción de LCR por inhibición de la anhidrasa carbónica.
- Aumenta el flujo sanguíneo renal por dilatación renovascular.
- Disminuye la filtración de líquido transvascular pulmonar.
- Depleción de líquidos y pérdida de electrólitos (menor pérdida de sodio que furosemida, pero mayor de calcio), especialmente sodio, potasio, calcio y cloro (puede producir alcalosis metabólica).
- Puede causar daño hepático y ototoxicidad igual que furosemida.
- Puede desplazar a la bilirrubina de su unión a albúmina cuando se usa en altas concentraciones y por tiempo prolongado.
- Infusión incompatible con dobutamina y midazolam.

Clorotiazida

Dosis y administración: 10 a 20 mg/kg dosis, cada 12 horas vo.

Coadyuvante en diabetes insípida: 5 mg/kg/dosis cada 12 horas vo.

Usos: diurético útil en tratamiento del edema e hipertensión leve a moderada. Puede mejorar la función pulmonar en pacientes con displasia broncopulmonar. Su efecto se potencia si se usa junto con furosemida o espironolactona. Tratamiento coadyuvante en diabetes insípida.

Monitorización: balance hídrico, electrólitos plasmáticos, glicemia y presión arterial.

Efectos adversos y precauciones

- Hipokalemia y otras alteraciones hidroelectrolíticas y ácido básicas como alcalosis metabólica.
- Hiperglicemia.
- Hiperuricemia.
- No usar en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Espironolactona

Dosis y administración: 1 a 3 mg/kg/día, cada 12 a 24 horas vo.

Usos: se usa en combinación con tiazidas en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, edema y la displasia broncopulmonar cuando el tratamiento diurético es prolongado. Actúa como antagonista de mineralocorticoides. Disminuye excreción de potasio y aumenta la de Na^+, Ca^{++}, Mg^{++} y Cl.

Monitorización:

- Balance hídrico y electrólitos, en especial K^+.
- Medición del K^+ en orina para medir su efectividad.

Efectos adversos y precauciones

- Alteraciones hidroelectrolíticas e hiperkalemia en pacientes con disfunción renal.
- *Rash*, vómitos, diarrea y parestesias.
- Efecto androgénico dosis dependiente en mujeres y ginecomastia en hombres.
- Hipercalciuria, nefrocalcinosis si se usa en forma crónica junto a furosemida.

Furosemida

Dosis y administración: dosis inicial: 0,5 a 1 mg/ kg/dosis iv lento, im o vo.

Dosis máxima de 2 mg/kg/dosis.

Uso cada 24 horas en prematuros < 31 semanas, cada 12 horas en RNT y cada 6 a 8 horas en el mayor de 1 mes.

Dosis en infusión continua: 0,1 mg/kg/hora puede ser incrementado cada 2 horas hasta un máximo de 1 mg/kg/hora si la diuresis es < 1 mL/ kg/hora.

Usos: diurético útil en insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hipertensión, *ductus* persistente y displasia broncopulmonar.

Monitorización: balance hídrico y electrólitos, especialmente el K^+ en pacientes que reciban digoxina concomitante. Calciuria y balance metabólico óseo en su uso crónico.

Efectos adversos y precauciones:
- Alteraciones electrolíticas, especialmente hipokalemia.
- Hiperuricemia.
- Alcalosis hipoclorémica con su uso crónico.
- Deshidratación.
- Ototoxicidad.
- No debe mezclarse con soluciones ácidas.
- Hipercalciuria, nefrocalcinosis y osteopenia del prematuro.

Soluciones compatibles: SF y agua bidestilada.

Incompatibilidad: ciprofloxacino, dobutamina, dopamina, eritromicina lactobionato, esmolol, fluconazol, gentamicina, hidralazina, isoproterenol, metoclopramida, midazolam, milrinona, netilmicina y vecuronio.

Hidroclorotiazida

Dosis y administración: 1 a 2 mg/kg/dosis, cada 12 horas vo. Administrar junto a espironolactona para ahorrar potasio (cuidado en pacientes que usen digitálicos) y con la alimentación (mejora la absorción).

Usos: diurético útil en tratamiento del edema e hipertensión leve a moderada. Mejora la función pulmonar en pacientes con displasia broncopulmonar. Su efecto se potencia si se usa junto con furosemida o espironolactona.

Monitorización: balance hídrico, electrólitos plasmáticos y glicemia.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipokalemia y otras alteraciones hidroelectrolíticas y ácido básicas como alcalosis metabólica.
- Hiperglicemia.
- Hiperuricemia.
- No usar en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Metolazona

Dosis y administración: 0,1 a 0,2 mg/kg/dosis, cada 12 horas vo.

Usos: diurético, al usarlo en conjunto con furosemida disminuye la tolerancia a ella aumentando la diuresis y natriuresis.

Monitorización: balance hídrico y electrólitos plasmáticos.

Efectos adversos y precauciones: hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Disminuir dosis en insuficiencia renal.

CARDIOVASCULAR

Adenosina

Dosis: 0,05 a 0,1 mg/kg/dosis iv (infusión rápida en 1 a 2 seg). Incrementos de 0,05 mg/kg cada 2 min hasta retornar a ritmo sinusal. Infundir lo más cerca del corazón posible.

Usos: antiarrítmico usado en el tratamiento agudo de la taquicardia paroxística supraventricular. Puede ser útil en establecer la causa de una taquicardia supraventricular.

Monitorización: ECG y presión arterial continua.

Efectos adversos y precauciones:
- Pueden ocurrir arritmias transitorias (< 1 min) entre el término de la taquicardia y el inicio del ritmo sinusal.
- Enrojecimiento transitorio de la piel, náuseas, disnea e hiperventilación.
- Teofilina y cafeína disminuyen su efecto por antagonismo competitivo.

Soluciones compatibles: SG 5% y SF.

Adrenalina (epinefrina)

Dosis y administración:
- Bradicardia y reanimación: 0,01 a 0,03 mg/kg/ dosis, puede repetirse c/5 a 10 min iv, io o et (0,1 a 0,3 mL/kg de dilución 1:10.000; 1 mL = 0,1 mg). Las dosis mayores se usan cuando se usa vía et, en este caso, se diluye en 1 a 2 mL extra de suero fisiológico para una mejor absorción.
- Uso continuo:
  - 0,05 a 1,0 µg/kg/min: iv por BIC.
  - 0,05 a 0,1 µg/kg/min: efecto predominantemente beta: inotrópico y cronotrópico.
  - 0,2 a 1,0 µg/kg/min: efecto predominantemente alfa: vasoconstrictor vigoroso.

$$\text{Dilución} = \frac{\text{Peso (kg)} \times 0{,}3 \times \text{dosis deseada (µg/kg/min)}}{\text{Volumen deseado para infundir dosis (mL/hora)}} = \text{mg de adrenalina a diluir en 50 mL de solución}$$

Recomendamos preparar dilución:
1 mL/h = 0,5 µg/kg/min

Usos: colapso cardiovascular agudo, asfixia neonatal severa (incrementa el flujo sanguíneo de arterias coronarias y cerebro), reacciones anafilácticas y broncoespasmo.

Uso por períodos cortos en *shock* y/o insuficiencia cardíaca severa resistente a otras drogas vasoactivas.

Monitorización: frecuencia cardíaca continua (monitor). Presión arterial control frecuente o continuo: observar la amplitud de la presión de pulso.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipertensión (puede llevar a HIC), taquicardia y arritmias cardíacas, HPP.
- Isquemia vascular renal e isquemia intestinal cuando se usan dosis altas por goteo continuo.
- Hipokalemia.
- Su extravasación puede provocar isquemia tisular y necrosis, en dicha situación usar fentolamina local.
- Algunos autores recomiendan su uso asociado a vasodilatadores cuando se usan dosis altas por goteo continuo.

Soluciones compatibles: SG 5%, SG10% y SF.

Incompatibilidad: aminofilina, bicarbonato de sodio y hialuronidasa.

Albúmina humana 5%

Dosis y administración: 0,5 a 1 g/kg/dosis (10-20 mL/kg/dosis) iv en 5 a 10 min.

Disponible al 5%, 20% y 25%, para diluir la presentación del 20% al 5% mezclar una parte de albúmina con 3 de suero fisiológico.

Usos: expansor de volumen, útil para el tratamiento de estados hipovolémicos, *shock* y reanimación.

Monitorización: estado hemodinámico: frecuencia cardíaca, presión arterial y si es posible presión venosa central.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipervolemia.
- Insuficiencia cardíaca cuando se infunde muy rápido.
- Uso con precaución en niños con anemia severa y aquellos con insuficiencia cardíaca.
- Reacciones de hipersensibilidad son muy poco frecuentes, pero puede ocurrir.
- No usar concentración del 20% y del 25% sin diluir en prematuros, ya que aumenta el riesgo de HIC.

Amiodarona

Dosis y administración:
- Dosis de carga: 5 mg/kg iv en 30 a 60 minutos, preferentemente por vía central.
- Mantención: 7 a 15 µg/kg/min (10 a 20 mg/kg/ día). Comenzar con dosis más bajas y luego titular. Vía oral: 5 a 10 mg/kg/dosis cada 12 horas.

Usos: tratamiento de taquicardia supraventricular refractaria, taquicardia ventricular y *jet* que comprometa la vida o resistente a otras drogas.

Monitorización: ECG continuo y hormonas tiroideas.

Efectos adversos y precauciones:
- Bradicardia e hipotensión.
- Taquicardia ventricular polimorfa.
- Irritación en el sitio de infusión cuando es por vía periférica.
- Hipertiroidismo e hipotoriodismo.
- Hepatitis y colestasia.
- Fotosensibilidad y neuritis óptica.
- Náuseas y vómitos.
- Fibrosis pulmonar.

Soluciones compatibles: SG 5% y SF.

Incompatibilidad: aminofilina, ampicilina, bicarbonato de sodio, ceftazidima, cefazolina, digoxina, heparina, imipenem, mezlocilina y nitroprusiato sódico.

Atropina

Dosis y administración: 0,01 a 0,03 mg/kg/dosis iv, io o et. Pueden repetirse cada 10 a 15 min.

Dosis mínima 0,1 mg (con dosis menores se obtienen efectos paradojales).

Usos: bradicardia sinusal severa, especialmente cuando predominan influencias parasimpáticas en el corazón (digoxina y betabloqueadores). También útil para reducir los efectos muscarínicos de la neostigmina cuando se usa para revertir el bloqueo neuromuscular. Uso preoperatorio para inhibir la producción de saliva y disminuir la producción de secreciones del tracto respiratorio.

Monitorización: frecuencia cardíaca.

Efectos adversos y precauciones:
- Arritmias cardíacas.
- Fiebre, especialmente en niños con daño neurológico.
- Distensión abdominal por disminución de la motilidad intestinal, constipación y retención urinaria.
- Midriasis.
- Contraindicada en tirotoxicosis y enfermedad obstructiva gastrointestinal.

Soluciones compatibles: SG 5%, SG 10% y SF.

Incompatibilidad: amiodarona, bicarbonato de sodio, cimetidina, cloruro de potasio, dobutamina, famotidina, fentanyl, furosemida, heparina, hidrocortisona, meropenem, metoclopramida, midazolam, milrinona, morfina, netilmicina, pentobarbital, propofol, prostaglandina E1 y ranitidina.

Bosentán

Dosis y administración: 1-2 mg/kg dosis cada 12 horas vo.

Usos: es un bloqueador de los receptores de ET1, se puede utilizar para disminuir la vasoconstricción asociada a ET1 en RN con HPP. Su uso crónico ha demostrado eficacia en adultos con HP, pero en RN hay poca experiencia solo dos pequeños estudios controlados con resultados dispares. Se ha usado con cierto éxito en RN con HPP en centros donde no disponen NOi. Nosotros lo hemos usado en pacientes con HDC con HPP crónica severa para retirar o disminuir el NOi con resultado variable.

Monitorización: presión arterial, oxigenación y pruebas hepáticas.

Efectos adversos y precauciones: puede elevar las transaminasas o daño hepático.

Captopril

Dosis y administración: 0,05 a 0,15 mg/kg/dosis cada 8 a 12 horas vo (tabletas de 12,5, 25 y 50 mg). Administrar 1 hora antes de la alimentación.

Usos: vasodilatador útil en el tratamiento de insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial, disminuye la resistencia vascular sistémica y aumenta la capacitancia venosa.

Monitorización: estado hemodinámico, presión arterial y hemograma.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipotensión, especialmente en prematuros. Se ha descrito disminución significativa del flujo cerebral y renal en prematuros con uso de dosis altas (> 0,15 mg/kg).
- Hiperkalemia.
- Neutropenia y eosinofilia (más *rash*, buscar nefritis intersticial aguda).
- Proteinuria.
- *Rash* cutáneo y fiebre.
- Ajustar dosis en insuficiencia renal.
- Contraindicado en pacientes con enfermedad renovascular severa o bilateral, ya que la disminución de perfusión renal puede precipitar una falla renal aguda.

Diazoxide

Dosis y administración:
- Hipertensión: 1 a 3 mg/kg/dosis iv puede repetirse cada 30 min.
- Hipoglicemia refractaria: 8 a 15 mg/kg/día fraccionado cada 8 a 12 horas vo o iv.

Usos: diurético no tiazida con efecto antihipertensivo e hiperglicémico (en tumores productores de insulina).

Monitorización: estado hemodinámico, presión arterial, frecuencia cardíaca, glicemia y electrólitos plasmáticos.

Efectos adversos (raros cuando es administrada por períodos cortos) y precauciones:
- Hipotensión.
- Hiponatremia, retención hídrica y edema.
- Hiperglicemia.
- Hipeuricemia.
- Puede causar desplazamiento de bilirrubina en su unión a albúmina.
- Leucopenia y trombocitopenia.

Digoxina

Dosis y administración:

EG (semanas)	Dosis de carga		Dosis de mantención		
	iv (µg/kg)	vo (µg/kg)	iv (µg/kg)	vo µg/kg)	Intervalo (horas)
≤ 29	15	20	4	5	24
30 a 36	20	25	5	6	24
37 a 48	30	40	4	5	12
≥ 49	40	50	5	6	12

La dosis de carga se da en 24 horas dividido en 3 (1/2, 1/4 y 1/4) a intervalos de 8 a 12 horas.

Administrar por vía iv lento en 5 a 10 minutos.

Presentación: ampollas 100 y 250 µg/mL y jarabe 1 mL = 50 µg.

Usos: su uso en RN, especialmente en prematuros, es controvertido; tienen menor efecto y mayor riesgo de toxicidad, en etapas críticas se prefiere el uso de drogas vasoactivas. Tratamiento de insuficiencia cardíaca. Tratamiento de taquicardia supraventricular, *flutter* auricular y fibrilación auricular.

Monitorización: frecuencia cardíaca y ritmo; ECG periódico. Electrolitos, especialmente vigilar hipokalemia y también niveles de calcio y magnesio, que pueden predisponer a toxicidad.

Niveles plasmáticos terapéuticos (digoxina): 1 a 2 ng/mL.

Efectos adversos y precauciones:

Efectos cardíacos no tóxicos:

- Acortamiento del QT.
- Alteraciones segmento ST.
- Disminución amplitud onda T.
- Enlentecimiento de frecuencia cardíaca.

Efectos cardíacos tóxicos:

- Prolongación del PR.
- Bradicardia o bloqueo sinusal.
- Latidos ectópicos auriculares o nodales.
- Arritmias ventriculares.

Otros efectos adversos:

- Intolerancia por alimentación, vómitos, diarrea y letargia.
- Interacciones: indometacina, espironolactona, quinidina y verapamilo disminuyen su metabolización.
- Intoxicación digitálica: uso de digibinol (anticuerpos antidigoxina). Dar vía iv en 30 min. Dosis: número de ampollas = Dosis carga (mg)/0,6.

Soluciones compatibles: SG 5%, SG 10%, SF y agua destilada.

Incompatibilidad: Amiodarona, dobutamina y fluconazol.

Dobutamina

Dosis y administración: 2 a 25 µg/kg/min iv por BIC. Comenzar con dosis pequeñas y titular según efecto*.

Usos: inótropo (+); útil en el tratamiento de estados de bajo débito cardíaco, insuficiencia cardíaca y *shock* cardiogénico. Aumenta la contractilidad miocárdica y disminuye la resistencia vascular sistémica y pulmonar (efecto en adultos, no bien probado en el RN).

Monitorización: estado hemodinámico: frecuencia cardíaca y presión arterial continua.

Efectos adversos y precauciones:

- Puede causar hipotermias si el paciente está hipovolémico.
- Taquicardia, arritmias e hipertensión en dosis altas.
- Su extravasación provoca isquemia tisular; idealmente debe usarse por una vía central.
- Estable con dopamina, tolazolina y teofilina. No mezclar con bicarbonato.
- Contraindicado en estenosis idiopática subaórtica y fibrilación auricular.

Soluciones compatibles: SG 5%, SG 10%, SF, SRL y solución glucosalina.

Incompatibilidad: aciclovir, aminofilina, bicarbonato de sodio, cefepime, bumetanida, diazepam, digoxina, fenitoína, furosemida e indometacina.

Dopamina

Dosis y administración: 2 a 20 µg/kg/min iv por BIC. Comenzar con dosis bajas, y titular según respuesta*.

Usos: para mejorar el débito cardíaco, presión arterial y diuresis en pacientes con hipotensión y *shock*.

Mecanismo de acción: en el RN es controvertido. Los efectos según las diferentes dosis son relativos:

- Dosis bajas < 3 µg/kg/min: estimulación predominante dopaminérgica y aumenta la diuresis.
- Dosis intermedias 3 a 10 µg/kg/min: aumenta la contractibilidad miocárdica, PA y Fr. cardíaca.
- Dosis altas 10 a 20 µg/kg/min: aumento de la resistencia vascular sistémica y pulmonar como efecto predominante. Uso con precaución en pacientes con circulación fetal persistente.

Monitorización: estado hemodinámico: frecuencia cardíaca, PA, perfusión periférica y diuresis.

Efectos adversos y precauciones:

- Taquicardia y arritmias.
- Puede aumentar la presión de la arteria pulmonar.
- Su extravasación puede provocar isquemia y necrosis tisular por lo que debe usarse preferencialmente por vía central.
- En caso de extravasación inyectar fentolamina (solución 1 mg/mL) en el área afectada.
- No mezclar con bicarbonato, ampicilina, gentamicina y furosemida.

Soluciones compatibles: SG 5%, SG 10%, SF, SRL y solución glucosalina.

Incompatibilidad: aciclovir, aminofilina, anfotericina B, bicarbonato de sodio, cefepime, furosemida e indometacina.

*Dilución:

$$\frac{\text{Peso (kg)} \times 3 \times \text{dosis deseada } (\mu g/kg/min)}{\text{Volumen deseado para infundir dosis (mL/hora)}} = \text{mg a diluir en 50 mL de solución}$$

Enalapril

Dosis y administración: 0,04 a 0,15 mg/kg/dosis cada 24 horas vo. Dosis máxima 0,15 mg/kg/dosis cada 6 horas. Es importante titular las dosis e intervalos, dependiendo de la intensidad y duración de la respuesta. Puede ser necesario incrementar las dosis a través del tiempo.

Usos: tratamiento de la hipertensión moderada a severa. Disminuye la resistencia vascular sistémica en pacientes con falla cardíaca congestiva.

Monitorización: estado hemodinámico, presión arterial, función renal y calemia.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipotensión.
- Hiperkalemia, aumento de la creatinina y oliguria.
- Tos.

Fentolamina

Dosis y administración: inyección subcutánea de 1 a 5 mL de solución de fentolamina 0,5 mg/mL en área afectada por extravasación.

Uso: produce vasodilatación y puede revertir isquemia local: ayuda en prevención de necrosis dérmica causada por extravasación de agentes vasoconstrictores como dopamina. Útil cuando se aplica al poco tiempo de la extravasación. Su efecto se ve rápidamente, su vida media es < 20 min.

Monitorización y efectos adversos: ver perfusión local: se debe revertir isquemia. Dosis altas pueden provocar hipotensión: chequear presión arterial.

Flecainide

Dosis y administración: comenzar con dosis de 2 mg/kg/dosis cada 12 horas vo y aumentar hasta 4 mg/kg/dosis cada 12 horas según concentraciones séricas.

Se debe corregir hipokalemia o hiperkalemia antes de su administración.

Niveles plasmáticos adecuados se alcanzan en 2 a 5 días, por lo que ajustes de dosis no deben realizarse antes de este plazo.

Usos: tratamiento de arritmias supraventriculares resistentes a otras drogas. No se debe utilizar en pacientes con malformaciones cardíacas.

Monitorización: ECG continuo. Niveles plasmáticos (adecuados: 200 a 800 ng/mL).

Efectos adversos y precauciones:
- Arritmias severas, bloqueo AV, bradicardia, *T. de pointes*, taquicardia ventricular e inotropismo negativo.
- Dolor de cabeza y visión borrosa.

Hidralazina

Dosis y administración: 0,1 a 0,5 mg/kg/dosis iv lento, im o vo 0,2 a 1,5 mg/kg/dosis c/4 a 6 horas. Según se requiera para controlar la presión arterial. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 2 mg/kg/día cuando se usa iv o hasta 8 mg/ kg/día si se usa vo.

Usos: vasodilatador útil en el tratamiento de la hipertensión arterial neonatal. Útil para reducir la poscarga en pacientes con insuficiencia cardíaca congénita.

Monitorización:
- Estado hemodinámico: presión arterial y frecuencia cardíaca.
- Guayaco en deposiciones.
- Hemograma

Efectos adversos y precauciones:
- Hipotensión y taquicardia.
- Irritación gastrointestinal: sangramiento, diarrea y vómitos.
- Anemia y agranalucitosis.
- *Rash*.

Ibuprofeno

Dosis y administración:
- Tratamiento *ductus*: 10 mg/kg/dosis cada 24 horas por 1 vez, seguido de 5 mg/kg/dosis cada 24 horas por 2 dosis.
- Infusión intravenosa lenta en 20 minutos.

Monitorización:
- Balance hídrico, débito urinario, creatinina y BUN.
- Electrólitos plasmáticos y recuento de plaquetas.
- Observar sangramientos: digestivo, Test de guayaco y HIC.

Efectos adversos y precauciones:
- Oliguria y disfunción renal transitoria. Se ha descrito, en comparación con indometacina, menor frecuencia de compromiso renal.
- Hiponatremia, hiperkalemia e hipoglicemia.
- Disminución de la agregación plaquetaria.

Iloprost Inhalado

Dosis y administración:

Nebulización: mezclar 1 a 2 µg/kg de iloprost con 2 a 3 mL de suero fisiológico usar un nebulizador jet conectado con un adaptador a la rama inspiratoria del circuito del ventilador lo más próxima al paciente, nebulizar en 10-15 min. La dosis puede repetirse cada 2 a 4 h.

Usos: como rescate/uso compasivo en casos de hipertensión pulmonar severa, refractaria. Existe poca evidencia para su uso en recién nacidos, unos pocos estudios muestran mejoría en oxigenación y disminución selectiva de la

hipertensión pulmonar con aparente pocos efectos adversos, pero no existen grandes estudios controlados. Puede ser una alternativa cuando no exista óxido nítrico disponible.

Monitorización: frecuencia cardíaca, presión arterial y oxigenación.

Efectos adversos y precauciones: vasodilatación, hipotensión, taquicardia, arritmias, nauseas, vómitos, diarrea, broncoespasmo, sibilancias, tos, disnea, hemoptisis, elevación de GGT y fosfatasas alcalinas. Inhibe función plaquetaria.

Indometacina

Dosis y administración:

Tratamiento del *ductus* arterioso persistente

Edad 1ra dosis	1ra dosis (mg/kg)	2da dosis (mg/kg)	3ra dosis (mg/kg)
< 48 horas	0,2	0,1	0,1
2 a 7 días	0,2	0,2	0,2
> 7 días	0,2	0,25	0,25

Intervalo: Cada 12 a 24 horas.

Cuando existe falla del tratamiento generalmente repetimos un segundo curso de tratamiento (3 dosis). También se han propuesto tratamientos prolongados de indometacina: 0,1 mg/kg dosis cada 24 horas por 6 días 0 0,2 mg/kg/dosis cada 24 horas por 5 días luego del curso inicial, pero no existen evidencias claras de que sea superior y hay más efectos adversos.

Profilaxis HIC: 0,1 mg/k/dosis cada 24 horas por 3 dosis. Primera dosis desde las 6 hasta las 12 horas de vida.

Uso por vía iv por BIC a pasar al menos 60 minutos para minimizar efectos secundarios.

Usos: cierre del *ductus* arterioso. Profilaxis de HIC en RN < 1.250 g.

Monitorización:

- Balance hídrico, débito urinario, creatinina y BUN.
- Electrólitos plasmáticos y recuento de plaquetas.
- Observar sangramientos: digestivo y HIC.

Efectos adversos y precauciones:

- Disminuye la perfusión renal, cerebral y gastrointestinal en especial cuando se administra en bolo iv rápido (< 20 min).
- Disfunción renal: retención hídrica, habitualmente transitoria, esto puede mejorar con la administración de furosemida 1 mg/kg/dosis luego de la dosis de indometacina: precaución en aquellos niños muy restringidos de volumen.
- Hiponatremia, hiperkalemia e hipoglicemia.
- Disminución de la agregación plaquetaria.
- Contraindicada en sangramiento activo con plaquetopenia < 50.000/mm y/o alteraciones significativas de la coagulación; enterocolitis necrotizante en evolución; insuficiencia renal (BUN > 30 mg/dL, creatinina sérica > 1,8 mg/ dL, diuresis < 0,5 mL/kg/hora las últimas 8 horas).
- No administrar por línea arterial, en especial por CAU con punta alta cerca de arteria mesentérica superior.
- Precaución en pacientes que han recibido corticoides, la administración conjunta con dexametasona se ha asociado a mayor incidencia de perforaciones gástricas e intestinales.

Soluciones compatibles: agua destilada, SG 2,5%, SG 5% y SF.

Incompatibilidad: cimetidina, dobutamina, dopamina, gentamicina, gluconato de calcio, SG 7,5% y SG 10%.

Isoproterenol

Dosis y administración: 0,05 a 0,5 µg/kg/min iv por BIC. Dosis máxima 1,5 µg/kg/min. Comenzar con dosis bajas e ir titulando según efecto*.

Puede diluirse en suero glucosado al 5% o suero fisiológico.

Usos: aumenta el débito cardíaco en pacientes con *shock* cardiovascular, especialmente por su efecto cronotrópico. Tiene un discreto efecto vasodilatador periférico y pulmonar. Útil en situaciones de bradicardia asociada a disminución en débito cardíaco: bloqueo AV completo (no se considera agente inotrópico de elección).

Monitorización:

- Estado hemodinámico: presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria en forma continua e idealmente control de PVC.
- Glicemia.

Efectos adversos y precauciones:

- Hipertensión, taquicardia y arritmias cardíacas.
- Vasodilatación sistémica.
- Hipoglicemia.
- Puede causar hipoxemia por aumento de *shunt* intrapulmonar.

*Dilución

$$\frac{\text{Peso (kg)} \times 3 \times \text{dosis deseada (µg/kg/min)}}{\text{Volumen deseado para infundir dosis (mL/hora)}} = \text{mg a diluir en 50 mL de solución}$$

- Contraindicada en hipertensión, hipertiroidismo y arritmias cardíacas preexistentes.

Labetalol

Dosis y administración: 0,2 a 1 mg/kg/dosis (dosis inicial 0,2) iv a pasar en 2 minutos cada 1 a 4 h.
Infusión continua: 0,2 a 1 mg/kg/h.

Usos: bloqueador $\alpha 1$ y β. Antihipertensivo potente, de efectividad similar a diazóxido y nitroprusiato en descenso agudo de la presión arterial, con menores efectos adversos.

Monitorización:
- Estado hemodinámico.
- Frecuencia cardíaca.
- Electrocardiograma continuo.

Efectos adversos y precauciones: hipotensión, broncoespasmo, congestión nasal, edema, falla cardíaca congestiva, bradicardia y *rash* cutáneo. Puede intensificar un bloqueo AV. Puede provocar disfunción hepática reversible. Puede causar una hipertensión paradojal en pacientes con feocromocitoma.

Soluciones compatibles: SG 5% y SF.

Incompatibilidad: bicarbonato de sodio.

Lidocaína

Dosis y administración: 0,5 a 1 mg/kg/dosis iv lento, puede repetirse cada 5 a 10 min. Dosis máxima: 5 mg/kg/hora.

Infusión continua: 10 a 50 µg/kg/min iv por BIC.

Usos: arritmias ventriculares: taquicardia y fibrilación ventricular.

Monitorización:
- Frecuencia cardíaca y ECG continuo.
- Presión arterial.
- Niveles terapéuticos plasmáticos (cuando se usa infusión continua) 1 a 5 µg/mL, la toxicidad ocurre si es > 5 µg/mL.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipotensión.
- Convulsiones.
- Paro cardiorrespiratorio.
- Contraindicada en bloqueo auriculoventricular AV, sinoauricular o intraventricular.
- Disminuir la dosis si hay insuficiencia renal o hepática.
- Disminuir dosis en insuficiencia hepática y cardíaca.

Milrinona

Dosis y administración: dosis de carga 50 µg/ kg iv en 60 minutos y continuar con 0,2-0,7 µg/kg/ min.

En RNPreT < 30 semanas cargar con 0,75 µg/kg/ min durante 3 horas y continuar con 0,2 µg/kg/ min.

Usos: en compromiso del gasto cardíaco poscirugía cardíaca o secundario a *shock* séptico. En hipertensión pulmonar persistente.

Monitorización:
- Presión arterial, frecuencia cardíaca y ECG.
- Recuento de plaquetas.
- Función renal y ELP.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipotensión.
- Taquicardia y arritmias.
- Trombocitopenia.

Nifedipino

Dosis y administración: 0,1-0,5 mg/kg/dosis, cada 4 a 8 horas sl o vo. Dosis máxima 3 mg/kg en 24 horas.

Usos: hipertensión arterial y crisis hipertensiva.

Monitorización: hemodinamia.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipotensión grave y taquicardia.
- Edema, vasodilatación y *rash*.
- Constipación, dolor abdominal y náuseas.
- Irritabilidad e insomnio.

Nitroglicerina ungüento al 2%

Dosis y administración: aplicación tópica de una película de 1-2 mm sobre piel del área isquémica ante extravasación de medicamentos vasoconstrictores.

Uso: prevención de isquemia por extravasación de medicamentos vasoconstrictores, puede ayudar en espasmos de líneas arteriales periféricas.

Monitorización: presión arterial, frecuencia cardíaca. Dosis altas pueden provocar hipotensión.

Nitroprusiato de sodio

Dosis y administración: 0,5 a 5 µg/kg/min iv por BIC. Disolver en suero glucosado al 5%, comenzar con dosis pequeñas e ir titulando según control de la presión arterial. Tiene vida media corta de 2 a 5 min. La solución a administrar debe estar protegida de la luz.

Usos: vasodilatador, útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva para disminuir la poscarga e hipertensión arterial severa.

Monitorización:
- Estado hemodinámico y presión arterial continua (línea arterial).
- Niveles plasmáticos de tiocianato. Si se usa por más de 48 horas no deben exceder los 120 mg/L.

Efectos adversos y precauciones:

- Náuseas, vómitos y sudoración.
- Hipotensión.
- Intoxicación por cianuro que incluye acidosis metabólica inexplicable, disminución del consumo de oxígeno (especialmente en pacientes con insuficiencia renal).
- Contraindicado en hipertensión intracraneana.

Paracetamol

Dosis y administración para tratamiento del *ductus*: 15 mg/kg/ dosis cada 6 horas iv o vo.

Usos: analgésico, antiinflamatorio. Fármaco de 2ª línea para tratamiento de *ductus* (luego de indometacina y/o ibuprofeno); la duración del tratamiento de *ductus* oscila entre 3 a 6 días. Se recomienda realizar ecocardiografía luego de 3 días de tratamiento y evaluar suspensión del mismo.

Se recomienda en pacientes con falla renal o trombocitopenia que contraindique el uso de indometacina o ibuprofeno.

Ventajas: no ha demostrado los efectos adversos tradicionalmente asociados al uso de AINEs en el contexto de cierre ductal (hiperbilirrubinemia severa, falla renal, oligoanuria, trombocitopenia). No se ha descrito su asociación con perforación intestinal.

Precauciones:

- Se recomienda vigilar cada 24 a 48 h pruebas hepáticas.
- No usar en pacientes con hepatopatías establecidas.

Procainamida

Dosis y administración: carga 10 a 15 mg/kg/dosis iv por BIC en 30 min. Mantener 20 a 60 µg/kg/ min por BIC. Dosis máxima: 50 a 60 mg/kg/día.

Usos: arritmias ventriculares y taquicardia supraventricular refractaria a tratamiento habitual.

Monitorización:

- Frecuencia cardíaca, ECG continuo y presión arterial.
- QRS > 0,2 seg (o mayor del 35% del basal) sugiere toxicidad.
- Niveles terapéuticos: 4 a 10 mg/L.

Efectos adversos y precauciones:

- Hipotensión y arritmias ventriculares.
- Alteraciones gastrointestinales.
- Puede causar síndrome lúpico: fiebre, Coombs (+) y trombocitopenia.
- Contraindicado en *miastenia gravis*, bloqueo AV completo.

Propanolol

Dosis y administración: 0,01 a 0,20 mg/kg/dosis iv en 10 minutos, puede repetirse cada 6 a 8 horas. Máxima dosis individual en neonatos y lactantes 1 mg. Por vo 0,5 a 3 mg/kg/día fraccionado cada 6 a 8 horas.

- Crisis anoxémicas de tetralogía de Fallot: 0,15 a 0,25 mg/kg/dosis iv lento, puede repetirse a los 15 min por 1 vez. Mantención: 1 a 2 mg/kg/día fraccionado cada 6 a 8 horas.
- Tirotoxicosis neonatal: 2 mg/kg/día vo cada 6 horas.

Usos: arritmias supraventriculares y arritmias ventriculares inducidas por digital; hipertensión; crisis anoxémicas de tetralogía de Fallot y tirotoxicosis neonatal.

Monitorización:

- Frecuencia cardíaca y presión arterial.
- Glicemia.

Efectos adversos y precauciones:

- Bradicardia, hipotensión, bloqueo auriculoventricular y disminución de la contractilidad miocárdica.
- Náuseas y vómitos.
- Broncoconstricción: uso con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar.
- Hipoglicemia.
- Uso con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Prostaglandina E

Dosis y administración: dosis inicial: 0,01 a 0,1 µg/kg/min iv por BIC, aumentar progresivamente titulando respuesta hasta un máximo de 0,3 µg/kg/min. La dosis inicial va a depender de la condición del paciente, su estabilidad y si el *ductus* está abierto o cerrado. Cuando note un incremento en la PO_2 disminuya inmediatamente a la mínima dosis efectiva, que puede ser tan baja como 0,01 µg/kg/min. Puede darse también vía catéter arterial umbilical cerca del *ductus* (máxima respuesta después de 30 minutos de la infusión en RN cianóticos y 1,5 a 3 horas en RN acianóticos)*.

Puede diluirse en suero glucosado al 5% o suero fisiológico.

Usos: para mantener *ductus* arterioso permeable en niños con cardiopatías congénitas *ductus* dependiente, favoreciendo oxigenación y/o perfusión (disminución de la respuesta se produce después de 96 horas de infusión).

*Dilución:

$$\frac{\text{Peso (kg)} \times 3 \times \text{dosis deseada (µg/kg/min)}}{\text{Volumen deseado para infundir dosis (mL/hora)}} = \text{mg a diluir en 50 mL de solución}$$

Monitorización: estado hemodinámico y respiratorio, saturación de oxígeno continua, para observar cambios en la oxigenación; observar discrasias sanguíneas.

Efectos adversos y precauciones:

- Comunes: apnea, *rash* cutáneo, bradicardia e hipotensión. Se debe estar preparado para intubar/resucitar.
- Cardiovasculares: taquicardia, arritmias y edemas.
- Respiratorio: hipoventilación, broncoespasmo y taquipnea.
- SNC: convulsiones, hipertermia, irritabilidad y letargia.
- Renal: anuria.
- Hematológicos: hemorragias (inhibe agregación plaquetaria, trombocitopenia) y CID.

Sildenafil

Dosis y administración: 0,3 a 2 mg/kg/dosis cada 6 a 12 horas vo.

Uso iv: carga 0,4 mg/kg en 3 h, luego continuar con infusión de 0,067 mg/kg/h.

Usos: limitado al tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar persistente resistente al tratamiento con óxido nítrico y otras terapias convencionales o aquellos en los que no se ha podido retirar o disminuir el óxido nítrico o éste no se encuentra disponible. Uso crónico en pacientes con hipertensión pulmonar crónica.

Monitorización: presión arterial y oxigenación en forma continua.

Efectos adversos y precauciones: los datos en RN aún son limitados; hipotensión y disminución de la saturación de oxígeno. Existen dudas en relación con que si podría empeorar la retinopatía del prematuro.

Presentación: existen distintas presentaciones orales, preparadas para adultos, por lo que es necesario preparar una suspensión oral a partir de estos comprimidos.

Tolazolina

Dosis y administración: dosis de prueba: 1 a 2 mg/kg iv en 10 min; si la respuesta es (+) (observar en 30 minutos si aumenta la PO_2) siga con infusión continua iv de 0,2 a 0,4 mg/kg/hora; idealmente por venas centrales o periféricas que drenen en cava superior. Regular dosis según respuesta.

Usos: vasodilatador; disminuye la resistencia vascular pulmonar (se puede administrar junto con dopamina y dobutamina).

Monitorización: estado hemodinámico, presión arterial continua, saturación de oxígeno continua, función renal y diuresis.

Efectos adversos y precauciones: taquicardia e hipotensión, puede causar hemorragia pulmonar y digestiva, vómitos, diarrea y aumenta las secreciones gastrointestinales; trombocitopenia y agranulocitosis.

Contraindicada en insuficiencia renal, *shock*, hipotensión e HIC.

ANTICONVULSIVANTES

Ácido valproico

Dosis y administración: 5 mg/kg/dosis cada 8 a 12 horas vo. Si es necesario aumentar hasta 20 mg/ kg/dosis.

Usos: tratamiento de convulsiones.

Monitorización: niveles plasmáticos, perfil hepático y hemograma.

Efectos adversos y precauciones:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y baja de peso.
- Somnolencia, temblor e irritabilidad.
- *Rash* y eritema multiforme.
- Trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, aumento de transaminasas y bilirrubina.
- Ajustar dosis en falla renal.

Diazepam

Dosis y administración: 0,1 a 1 mg/kg/dosis iv lento. Se puede repetir aumentando de 0,2 mg/kg/ dosis cada 2 minutos hasta controlar convulsiones. Hiperglicinemia: 1,5 a 3,0 mg/kg/día vo cada 6 a 8 horas más benzoato de sodio 125 a 200 mg/kg/día vo cada 6 a 8 horas.

Dosis vía rectal: 0,5 a 1 mg/kg/dosis (efectiva).

Usos: anticonvulsivante de acción rápida.

Monitorización: signos vitales y respiración.

Efectos adversos y precauciones:

- Depresión respiratoria y del SNC.
- Desplaza la bilirrubina de sus sitios de unión.
- Causa tolerancia por lo que dosis mayores pueden ser requeridas.

Fenitoína

Dosis y administración:

Dosis de carga: 15 a 20 mg/kg/dosis iv lento en 30 minutos.

Dosis de mantención: 4 a 8 mg/kg/día iv o vo cada 12 a 24 horas.

La vo tiene una absorción errática. La vía im no es aceptable, porque cristaliza en el músculo.

Usos: convulsiones refractarias a fenobarbital.

Monitorización:
- Signos vitales y presión arterial durante la infusión.
- Niveles terapéuticos: 6 a 15 µg/mL. Obtenga el primer nivel 48 horas después de la dosis de carga.

Efectos adversos y precauciones:
- Bradicardia, hipotensión y arritmias (administración iv rápida).
- Hiperglicemia.
- Raquitismo.
- Nistagmo y letargia.

Interacciones: furosemida, digoxina, corticoides, fenobarbital, ácido valproico, carbamacepina y cimetidina.

Bilirrubina desplaza a la fenitoína de su unión a albúmina, se complica la interpretación de niveles séricos.

Fenobarbital

Dosis y administración:

Anticonvulsivante: 10 a 20 mg/kg/dosis iv lento en 10 a 15 minutos, puede repetirse o dar dosis pequeñas de 5 mg/kg, cada 20 a 30 minutos si persisten las convulsiones hasta un máximo de 40 mg/ kg.

Dosis de mantención: 3 a 5 mg/kg/día cada 12 a 24 horas iv, im, vo o rectal.

Hiperbilirrubinemia: generalmente 4 a 5 mg/ kg/día.

Abstinencia: 5 a 10 mg/kg/día cada 6 horas.

Usos: anticonvulsivante, hiperbilirrubinemia y disminuye los síntomas de abstinencia a drogas (menos vómitos y diarrea).

Monitorización:
- Signos vitales durante su administración.
- Niveles terapéuticos plasmáticos: 15 a 30 µg/mL (basal). Máximo 45 µg/mL.

La vida media está prolongada en el RN las primeras 2 semanas, estabilidad a los 20 días.

Fenitoína y ácido valproico aumentan los niveles plasmáticos de fenobarbital.

Efectos adversos y precauciones:
- Sedación en niveles mayores a 40 µg/mL.
- Depresión respiratoria en niveles mayores a 60 µg/mL.

Levetiracetam

Dosis y administración: dosis de carga 25 a 50 mg/kg. Dosis de mantención de 10 mg/kg/dosis cada 12 h con ajustes semanales hasta dosis máxima de 70 mg/kg/día.

Forma de administración: diluido 5 mg/mL. Compatible con suero fisiológico, *Ringer lactato* y suero glucosado 5%.

Efectos adversos: **infrecuentes.** En algunos casos se ha reportado irritabilidad. Existe un caso reportado de anafilaxia.

Ventajas: menor efecto depresor neurológico y cardiorrespiratorio. Ha mostrado seguridad y eficacia en prematuros y recién nacidos de término. Seguro, no requiere monitorización de niveles plasmáticos.

Loracepam

Dosis y administración: 0,05 a 0,1 mg/kg/dosis iv lento. Repita según respuesta clínica en 15 minutos. Puede usarse vía rectal o por sonda nasogástrica (vo).

Usos: anticonvulsivante, manejo agudo de pacientes con convulsiones refractarias al tratamiento convencional. Inicio de su acción dentro de 5 minutos. Sedación en RN con procedimientos prolongados.

Monitorización: signos vitales y respiración.

Efectos adversos y precauciones:
- Depresión respiratoria.
- Aumenta los niveles del fenobarbital.
- Hipotensión y bradicardia.
- Puede producir estimulación paradojal del SNC.
- Reducir dosis en pacientes con enfermedad hepática severa.

Tiopental sódico

Dosis y administración:

Dosis de carga: 1 a 3 mg/kg iv lento en 5 minutos.

Infusión continua: 1 a 8 mg/kg/hora iv por BIC; ir titulando según efectos clínicos; usar la mínima dosis necesaria.

Puede mantenerse con bolos de 2 mg/kg iv cada hora en vez de infusión continua. Su uso requiere monitoreo hemodinámico estricto y conexión a ventilación mecánica.

Usos: *status* convulsivo, hipertensión endocraneana y edema cerebral.

Monitorización:
- Estado hemodinámico, presión arterial y frecuencia cardíaca.
- Frecuencia respiratoria.
- Niveles sin mucha utilidad.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipotensión y depresión cardiovascular: puede necesitar apoyo con drogas vasoactivas.
- Depresión respiratoria: su uso requiere ventilación mecánica.

SEDANTES Y ANALGÉSICOS

Fentanyl

Dosis y administración:

- Sedación y analgesia: 1 a 4 µg/kg/dosis iv lento puede repetirse cada 2 a 4 horas según necesidad.
- Anestesia: 5 a 50 µg/kg/dosis.
- Infusión continua: 1 a 5 µg/kg/hora iv.
- Dilución: Peso (kg) x 0,25 = mg de fentanyl a diluir en 50 mL de suero glucosado 5% de modo que 1 mL/hora = 5 µg/kg/h.

Usos: analgesia, sedación y anestesia crónica en postoperatorio de hernia diafragmática y otras cirugías mayores.

Monitorización: estado cardiovascular y respiratorio: presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.

Efectos adversos y precauciones:

- Depresión respiratoria, broncoconstricción y laringoespasmo.
- Rigidez muscular y tórax rígido con dosis altas infundidas en forma rápida (usar relajantes musculares).
- Hipotensión y bradicardia.
- Convulsiones.
- Causa tolerancia con tratamientos prolongados.
- Distensión abdominal.

Hidrato de cloral

Dosis y administración: 20 a 50 mg/kg/día vo o rectal cada 6 a 8 horas. Para procedimientos, máximo 100 mg/kg/dosis. La preparación oral debe ser diluida en agua y administrada después de la alimentación para reducir la irritación gástrica.

Usos: sedación e hipnosis. En algunos pacientes puede provocar excitación.

Monitorización: ver nivel clínico de sedación. Los niveles plasmáticos no necesitan monitorizarse.

Efectos adversos y precauciones:

- Depresión del sistema nervioso central.
- Excitación paradojal.
- Irritación gástrica con náuseas, vómitos y diarrea.
- Hipotensión, vasodilatación, arritmias y depresión miocárdica.
- Depresión respiratoria particularmente si se administra con opiáceos o barbitúricos.
- Uso con precaución en pacientes con enfermedad hepática (hiperbilirrubinemia directa, uso crónico) o renal.

Meperidina

Dosis y administración: 0,5 a 1,5 mg/kg iv lento, im o sc (máximo 2 mg/kg/dosis), puede repetirse c/3 a 4 h según se requiera (vo máximo 4 mg/kg/dosis).

Usos: analgesia y sedación.

Monitorización:

- Signos vitales: frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial.
- Distensión abdominal y retención urinaria.
- Efecto analgésico con niveles de 200 a 700 ng/mL.

Efectos adversos y precauciones:

- Depresión respiratoria con niveles sobre 500 ng/mL.
- Hipotensión y convulsiones.
- Íleo y retención urinaria.
- Uso con precaución en insuficiencia renal.
- Se debe tener naloxona (0,1 mg/kg iv) disponible para revertir sus efectos adversos.

Metadona

Dosis y administración: inicialmente 0,05 a 0,2 mg/kg/dosis, cada 12 a 24 horas vo e iv. Disminuir la dosis en el 10% al 20% por semana en 4 a 6 semanas y ajustar según escala de signos de deprivación.

Usos: tratamiento de síndrome de deprivación por opiáceos.

Monitorización:

- Respiratoria y cardiovascular.
- Medir residuos gástricos, distensión abdominal y ruidos hidroaéreos.

Efectos adversos y precauciones:

- Depresión respiratoria a dosis altas.
- Íleo y retardo del vaciamiento gástrico.

Midazolam

Dosis y administración: 0,05 a 0,15 mg/kg/dosis. Repetir cada 2 a 4 horas iv o im.

- Infusión continua: 0,05 a 0,2 mg/kg/hora iv.
- Intranasal: 0,2 a 0,3 mg/kg/dosis.
- Sublingual: 0,2 mg/kg/dosis.

Usos: sedante hipnótico, inducción anestésica y manejo de convulsiones refractarias.

Monitorización:

- Respiratoria y cardiovascular.
- Función hepática.

Efectos adversos y precauciones:

- Depresión respiratoria e hipotensión, más aún si se utiliza asociado a otros sedantes.
- Mioclonías, convulsiones en prematuros cuando se administra bolos rápidos o en infusión continua.

Morfina

Dosis y administración: 0,05 a 0,2 mg/kg iv lento (3 a 5 minutos), im o sc. Repetir según se requiera (usualmente cada 4 horas).

Infusión continua: 10 a 20 µg/kg/hora.

Usos: analgesia, sedación y crisis anoxémicas en tetralogía de Fallot.

Monitorización:
- Estado respiratorio y cardiovascular.
- Distensión abdominal y retención urinaria.

Efectos adversos y precauciones:
- Depresión respiratoria.
- Hipotensión y bradicardia.
- Íleo y retardo del vaciamiento gástrico.
- Retención urinaria.
- Dependencia: disminuir lentamente después de su uso prolongado.
- Uso de naloxona para revertir sobredosis.
- Tolerancia con el uso prolongado.

Pentobarbital

Dosis y administración: 2 a 6 mg/kg/dosis iv lento.

Usos: sedación-hipnosis, para uso por poco tiempo.

Monitorización:
- Función respiratoria y presión arterial.
- Niveles plasmáticos para sedación: 0,5 a 3 µg/ mL.

Efectos adversos y precauciones:
- Depresión respiratoria.
- Puede ocurrir tolerancia y dependencia con su uso prolongado.
- Aumenta el metabolismo de: fenitoína, ácido valproico y corticoides por inducción de enzimas microsomales.
- Flebitis.

FÁRMACOS DE USO RESPIRATORIO

Adrenalina racémica

Dosis y administración: 0,05 a 0,1 mL/kg/dosis; diluida en 2 a 3 mL de suero fisiológico (dosis máxima 0,5 mL). Dar vía nebulizador, máximo cada 2 horas.

Usos: edema e inflamación laríngea postextubación, laringitis obstructiva y broncodilatador.

Monitorización:
- Frecuencia cardíaca y presión arterial.
- Signos de dificultad respiratoria: taquipnea.

Efectos adversos y precauciones:
- Es común fenómeno de rebote de obstrucción laríngea que puede requerir otras dosis.
- Taquiarritmia y HTA.
- Náuseas.

Aminofilina

Dosis y administración: dosis de carga: 5 a 8 mg/kg iv, infundir en 30 min.

Dosis de mantención: 2,0 a 3,5 mg/kg/dosis vo o iv, cada 8 a 12 horas. Estas dosis corresponden a aminofilina, que contiene el 80% de teofilina.

Usos: en apnea, estimula el centro respiratorio y también la contractilidad diafragmática: puede mejorar la función respiratoria; broncodilatador.

Monitorización:
- Frecuencia cardíaca, agitación y tolerancia oral.
- Glicemia. En el niño muy prematuro, la vida media es larga (20 a 30 horas).
- Niveles plasmáticos terapéuticos para apnea: 6 a 13 µg/mL (basal). Para broncodilatación: 10 a 20 mg/mL. Tomarlos 72 horas después de iniciado el tratamiento, inmediatamente antes de la dosis siguiente y luego 1 vez a la semana.
- **Ajuste de dosis según nivel basal:** (nivel deseado-nivel encontrado) x 1 x Peso (kg) = mg de teofilina a administrar en un mini bolo, luego aumentar la dosis de mantención en el 10% al 20%. Niveles *peak* son útiles para evaluar toxicidad. Si se usa vía iv, tomarlos 15 min a 1 hora posdosis; si se usa vo, tomarlos 2 horas posdosis (toxicidad > 20 µg/mL).

Efectos adversos y precauciones:
- Irritación gastrointestinal, intolerancia alimentaria y vómitos.
- Hiperglicemia.
- Signos de toxicidad: taquicardia, vómitos, temblores, hiperreflexia y convulsiones.
- No administrar próxima dosis si la frecuencia cardiaca es mayor de 200 x min.
- En infusiones rápidas se ha asociado a marcada hipotensión, síncope y muerte.

Cafeína (citrato)

Dosis y administración:
- Dosis de carga: 20-25 mg/kg vo o iv. (Equivale a 10-12,5 mg/kg cafeína base).
- Dosis de mantención: 5-10 mg/kg/dosis vo o iv cada 24 horas. (Equivale a 2,5-5 mg/kg de cafeína base).
  Para el uso oral, la preparación magistral de solución de citrato de cafeína puede ser hecha por el departamento de farmacia de cada hospital.

Usos: apnea neonatal (más activa, menos efectos adversos, menor periodicidad y menos tóxica para el SNC y respiratorio que la teofilina).

Monitorización:
- Frecuencia cardíaca y agitación.
- Niveles plasmáticos terapéuticos: 5 a 25 µg/mL.

- Niveles tóxicos > 50 µg/mL.
- Niveles deben controlarse al 5° a 6° día.
- Vida media muy variable 40 a 230 horas.

Efectos adversos y precauciones:
- Taquicardia.
- Irritación gastrointestinal y vómitos.
- Agitación.
- No dar próxima dosis si la frecuencia cardíaca es mayor de 200 x min.
- Cafeína benzoato de sodio no es recomendada en RN pues compite con bilirrubina en su unión a albúmina.

Doxapram

Dosis y administración: en infusión continua intravenosa: comenzar con 0,5 a 1,5 mg/kg/hora e ir aumentando según su efecto; dosis máxima 2,5 mg/kg/hora. Una vez controlada la apnea, continuar por 4 días y luego disminuir en forma paulatina. Vía oral: 3 a 6 mg/kg/dosis fraccionado cada 6 horas.

Usos: estimulador del centro respiratorio y quimiorreceptores carotídeos.

Útil en el tratamiento de apneas, en especial refractarias a metilxantinas.

Monitorización: signos vitales, presión arterial, estado neurológico y niveles plasmáticos.

Efectos adversos y precauciones:
- Convulsiones, hipertermia, hipertensión arterial, taquicardia y aumenta el débito cardíaco.
- Mala tolerancia digestiva, sangramiento digestivo y distensión abdominal.
- Hiperglicemia y glucosuria.
- Se acumula en pacientes con insuficiencia renal y hepática.
- Contiene alcohol benzílico que puede tener efectos tóxicos.

Ipratropio

Dosis y administración: 0,1 a 0,2 mL/kg diluidos en 3 mL de suero fisiológico vía nebulización en 10 a 15 min con flujo de 6 a 8 litros de aire u oxígeno cada 6 a 12 horas. No está clara la dosis en RN, existe poca experiencia con su uso.

Usos: broncodilatador anticolinérgico y tratamiento del broncoespasmo.

Disminuiría la producción de secreciones. Puede ser útil en el tratamiento de la displasia broncopulmonar.

Monitorización: signos vitales y presión arterial.

Efectos adversos: taquicardia, sequedad bucal, tos, náuseas y efectos anticolinérgicos.

Salbutamol

Dosis y administración: 0,02 a 0,04 mL/kg/dosis de solución al 0,5%. Diluir en 2 a 3 mL de suero fisiológico, dar vía nebulización en 10 a 15 min con flujo de 6 a 8 litros de aire u oxígeno.

Usos: broncodilatador. Mejora la función pulmonar en niños con displasia broncopulmonar. Tratamiento del broncoespasmo agudo.

Monitorización:
- Frecuencia cardíaca y presión arterial.
- Glicemia.

Efectos adversos y precauciones:
- Taquicardia, hipertensión y arritmias.
- Irritabilidad y temblores.
- Hiperglicemia e hipokalemia.

Surfactante

Dosis:

Nombre	Familia	Fosfolípidos (mg/mL)	Dosis (mL/kg)	Fosfolípidos por dosis
Survanta	Bovino	25	4	100
Infasurf	Bovino	35	3	105
Curosurf*	Porcino	80	1,25	100

* Algunos trabajos sugieren usar dosis de 2,5 mL/kg con mejores resultados

Usos: indicado en SDR (membrana hialina) como tratamiento profiláctico o de rescate.

Monitorización:
- Verificar posición de TET antes de infundir dosis.
- Saturación, presión arterial y frecuencia cardíaca continua.
- Monitorizar respuesta clínica y gases para modificar parámetros ventilatorios y prevenir hiperoxia e hipocapnia. Algunos pacientes responden rápidamente y se debe mantener observación continua durante el proceso.

Efectos adversos y precauciones:
- Disminución de la oxigenación y frecuencia cardíaca por reflujo del surfactante u obstrucción de TET durante su administración. Puede ser necesario aumentar parámetros ventilatorios para prevenir estos efectos.
- Hemorragia pulmonar en alrededor del 2% al 10% (mayor en prematuros extremos, por ejemplo, 800 g).
- Neumotórax u otras pérdidas de aire.

FÁRMACOS DE USO GASTROINTESTINAL

Ácido ursodeoxicólico (ursodiol)

Dosis: 10 a 15 mg/kg/dosis cada 24 horas vo.

Usos: tratamiento de colestasis asociada a nutrición parenteral, atresia biliar y fibrosis quística.

Monitorización:
- Transaminasas hepáticas y concentración de bilirrubina directa.

Efectos adversos y precauciones:
- Náuseas, vómitos, constipación y distensión abdominal.

Colesteramina

Dosis: 1 a 2 g/dosis 2 a 3 veces al día.

Usos: en pacientes con diarrea crónica o síndrome de intestino corto para reducir la cantidad de heces. Además, forma un complejo no absorbible que previene la recirculación enterohepática de las sales biliares.

Efectos adversos y precauciones:
- Constipación, diarrea, vómitos, malabsorción de grasas y de vitaminas (A, D, E, K).
- Altas dosis pueden causar acidosis hiperclorémicas y aumento en la excreción urinaria de calcio.
- Altera la absorción de otras drogas: dar medicamentos orales 1 hora antes o 4 a 6 horas después de colestiramina.

Domperidona

Dosis y administración: 0,3 mg/kg/dosis cada 8 horas vo (1 gota/kg/dosis).

Usos: estimula la motilidad gastrointestinal y tono del esfínter esofágico inferior. Usado en reflujo gastroesofágico (controvertido) y en algunos trastornos de la motilidad intestinal postoperatorios.

Monitorización: residuo gástrico.

Efectos adversos y precauciones:
- En dosis altas signos extrapiramidales.
- Temblores.

Metoclopramida

Dosis y administración: 0,03 a 0,2 mg/kg/dosis vo o iv, cada 6 a 8 horas 20 min antes de alimentarse.

Usos: para facilitar el vaciamiento gástrico y motilidad gastrointestinal, aumenta el tono del esfínter gastroesofágico. También es usado para estimular la lactancia en las madres: 10 mg cada 8 horas vo.

Monitorización: residuo gástrico.

Efectos adversos y precauciones: uso prolongado y dosis altas: signos extrapiramidales y reacciones distónicas (ceden con difenilhidramina). Contraindicado en obstrucciones intestinales, feocromocitoma y desórdenes convulsivos. En dosis muy altas puede producir metahemoglobinemia (responde a azul de metileno iv).

Omeprazol

Dosis: 0,5 a 1,5 mg/k/dosis una vez al día vo o iv.

Usos:
- Disminuye la producción de ácido gástrico.
- Tratamiento del reflujo gastroesofágico, esofagitis, gastritis y úlcera duodenal.

Efectos adversos y precauciones:
Elevación de transaminasas con uso prolongado. La pérdida de la barrera de protección gástrica frente a los gérmenes aumenta el riesgo de infecciones intrahospitalarias.

Ranitidina

Dosis y administración: 1 a 2 mg/kg/día, cada 8 horas iv.

Usos:
- Disminuye la producción de ácido gástrico.
- Uso ante úlceras de estrés postasfixia.

Monitorización: pH gástrico y hemograma.

Efectos adversos y precauciones
- Alteraciones gastrointestinales, como pérdida de la barrera de protección gástrica frente a los gérmenes, aumentando el riesgo de infecciones intrahospitalarias.
- Constipación y diarrea.
- Sedación.
- Raramente taquicardia.
- Poca experiencia en RN.

OTROS FÁRMACOS

Ácido aminocaproico (amicar)

Dosis y administración: cargar con 100 a 200 mg/kg en más de 1 hora y luego continuar con 25 a 35 mg/kg/hora iv en BIC o 100 mg/dosis cada 6 horas. Dosis máxima diaria 30 g. Ajustar dosis en insuficiencia renal o hepática. La dilución no debe sobrepasar los 20 mg/mL.

Usos: efecto antifibrinolítico e incrementa actividad de fibrinógeno en la formación de coágulos. Se utiliza en hemorragias por hiperactividad del sistema fibrinolítico, ECMO, hemorragia posquirúrgica y sobredosis de trombolíticos.

Monitorización: función renal y hepática.

Efectos adversos y precauciones:
- Convulsiones.
- Hipotensión, bradicardia y arritmias.
- Náuseas y diarrea.
- *Rash*.
- Tromboflebitis.
- Hiperkalemia.

Ácido paregórico (tintura de opio)

Dosis y administración:
- Dosis inicial: 0,2 a 0,3 mL/dosis cada 3 a 4 horas, vo.
- Incremento: 0,5 mL/dosis hasta que desaparezcan los síntomas.
- Dosis máxima: 1 a 2 mL/kg/día o 0,7 mL/kg/ dosis.

Usos: síndrome de deprivación en RN hijos de madres drogadictas.

Monitorización: estado neurológico, diuresis y tránsito intestinal.

Efectos adversos y precauciones:
- Depresión respiratoria y letargia.
- Constipación y retención urinaria.

Bicarbonato de sodio

Dosis y administración:
- **Reanimación:** 1 a 2 mEq/kg iv lento en 10 min diluido a la mitad. No infundir más de 1 mEq/ kg/min.
- **Corrección de acidosis metabólica:** dosis de bicarbonato (mEq) = déficit de base x 0,3 por peso (kg), puede corregirse 1/3 a 1/2 de las dosis en bolo iv lento y el resto en 24 horas por infusión continua iv o vo.

Usos:
- Corrección de acidosis metabólica.
- En reanimación debe usarse siempre y cuando exista una adecuada ventilación y circulación.
- Parte del tratamiento de hiperkalemia.
- Acidosis tubular renal.
- Alcalinización en hipertensión pulmonar.

Monitorización: gases arteriales o venosos y electrólitos plasmáticos.

Efectos adversos y precauciones:
- No se debe administrar en concentraciones mayores de 0,5 mEq/mL.
- Hipervolemia, hiperosmolaridad, hipernatremia e hipokalemia.
- Hipercapnia.
- Hemorragia intracraneana (cuando se usan dosis altas e infunden rápido).
- Hipocalcemia.
- Acidosis paradojal cuando no hay adecuada ventilación y circulación.
- Precipita si se usa junto con calcio o fosfatos.
- Necrosis tisular y trombosis si se extravasa.

Dexametasona

Dosis y administración:
- **Edema laringotraqueal postintubación:** 0,25 a 0,5 mg/kg cada 12 horas iv lento por 1 a 3 dosis (iniciar 24 horas antes de planear la extubación). Dosis máxima: 1 mg/kg/día. Dados sus potenciales efectos adversos lo recomendamos solo para aquellos casos de alto riesgo (antecedente de intubaciones múltiples o traumáticas).
- **Tratamiento de hipoglicemia refractaria:** 0,25 mg/kg/ dosis, repetir cada 12 horas en caso necesario.
- Tratamiento de insuficiencia adrenocortical: 0,06 a 0,08 mg/kg/día.
- **Displasia broncopulmonar:** dado que la inflamación pulmonar juega un importante papel en el desarrollo de la DBP, varios autores han evaluado distintos esquemas con corticoides sistémicos para prevenirla y/o tratarla, entre los cuales el más estudiado es con dexametasona. Si bien la mayoría de los estudios han mostrado que facilita la extubación y el retiro del ventilador, disminuye la incidencia de DBP e, incluso, en algunos esquemas la mortalidad, también se han evidenciado importantes complicaciones a corto y largo plazo como una mayor incidencia de parálisis cerebral y retraso de crecimiento, en especial aquellos RN que recibieron tratamiento prolongado. Es por ello que diversos grupos de expertos, entre ellos el de la Academia Americana de Pediatría, desaconsejan su uso rutinario. Ellos recomiendan que si se va a usar dexametasona, solo usarla en aquellos niños de muy alto riesgo de DBP, comenzar el tratamiento moderadamente tardío (RN que requiere parámetros altos de ventilación mecánica entre los 7 y 14 días) y usar dosis más bajas y por menor tiempo que lo que aparece en los estudios.

Dosis sugerida: comenzar con 0,3 a 0,5 mg/kg/ día cada 12 horas por 3 días y luego dar 0,2 a 0,25 mg/kg/día cada 12 horas por 2 días y finalmente 0,1 mg/kg/día cada 12 horas por 2 días (total 7 días).

Usos:
- Tratamiento de la hipoglicemia refractaria.
- Terapia de reemplazo en los pacientes con insuficiencia adrenocortical.
- Acción antiinflamatoria, útil en edema laringotraqueal postextubación.
- Displasia broncopulmonar facilita el *weaning* ventilatorio y de oxigenoterapia de los RN con alto riesgo de desarrollar DBP (controvertido).

Monitorización: glicemia, electrólitos plasmáticos y presión arterial con uso prolongado. Vigilar muy de cerca las posibles infecciones sobreagregadas. Observar aspirado gástrico y características de las deposiciones. Monitorizar sistema cardiovascular.

Efectos adversos y precauciones:
- Hiperglicemia y glucosuria.
- Hipokalemia e hipocalcemia.
- Retención de sodio e hipertensión arterial.
- Aumenta el riesgo de sepsis con su uso prolongado.
- Hemorragia gastrointestinal y perforación gástrica, en especial si se usa junto o próximo a uso de indometacina.
- Retardo del crecimiento.
- Insuficiencia suprarrenal aguda al discontinuarlo rápidamente en aquellos pacientes con tratamiento prolongado.
- Miocardiopatía hipertrófica con uso prolongado.

Enoxaparina (heparina de bajo peso molecular)

Dosis: 1 a 1,5 mg/kg/dosis cada 12 horas, sc.

Usos: tratamiento de trombosis venosa.

Monitorización: niveles plasmáticos de Anti-Factor Xa (aceptables entre 0,5 y 1 U/mL).

Efectos adversos y precauciones:
- Fiebre, edema y náuseas.
- Hemorragia, trombocitopenia y anemia hipocrómica.
- Dolor y eritema en sitio de inyección.
- No debe utilizarse en pacientes con hemorragia y trombocitopenia inducida por drogas.

Espercil (ácido tranexámico)

Dosis: 10 a 15 mg/kg/dosis cada 8 horas iv.

Usos: antifibrinolítico utilizado para prevenir sangramientos.

Efectos adversos y precauciones:
- Problemas gastrointestinales, visuales e hipotensión. Trombosis.
- Poco evaluado en recién nacidos.

Eritropoyetina

Dosis: 200 a 400 U/kg/dosis 3 veces a la semana por 2 a 6 semanas sc o iv en 4 horas.
Se debe suplementar fierro concomitantemente.

Usos: para prevenir anemia y necesidades de transfusión en RN < 1.500 g.

Monitorización: hemograma semanal para evaluar recuento de glóbulos rojos y neutropenia.

Efectos adversos y precauciones:
- Puede causar neutropenia, trombocitosis e hipertensión arterial.
- Se mantiene en controversia si favorece o no la retinopatía del prematuro.

Consideraciones: el uso de eritropoyetina en prematuros ha sido evaluado en varios estudios, en que se ha descrito como beneficio más importante la disminución en el número y volumen de transfusiones; sin embargo, la importancia clínica de esto no es muy significativa, especialmente cuando se aplica una estrategia conservadora en los criterios de transfusión. Por este motivo aún no existe consenso en la administración de eritropoyetina en prematuros, y tampoco en relación con las dosis, duración y momento óptimo de tratamiento.

Flumazenil (Lanexate®)

Dosis y administración: comenzar con 0,1 mg iv directo, puede repetirse después de 30 a 60 segundos si no hay respuesta (dosis máxima acumulada de 1 mg), su vida media es corta.

Usos: antagonista específico de benzodiacepinas. Útil en el tratamiento de sobredosis e intoxicaciones, para revertir efectos como depresión respiratoria.

Monitorización: signos vitales.

Efectos adversos: puede precipitar convulsiones en pacientes dependientes de benzodiacepinas.

Glucagón

Dosis y administración: 25 a 300 µg/kg/dosis (0,025 a 0,3 mg/kg) iv, im o sc repetir cada 20 a 30 min si es necesario. Dosis máxima: 1 mg.

Usos: tratamiento de hipoglicemia neonatal debido a hiperinsulinismo o déficit de glucagón. No debe usarse en niños PEG. Puede ser efectiva en disociación electromecánica.

Monitorización: glicemia seriada.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipoglicemia de rebote.
- Náuseas, vómitos y taquicardia.
- Precipita en soluciones con cloro.

Heparina

Dosis y administración:
- Mantención de permeabilidad de catéteres: 0,5 a 1 U/mL de fluido iv.
- Trombosis de vena renal: bolo de 50 U/kg iv seguido de infusión continua de 15 a 25 U/kg iv. Aumentar o disminuir dosis de a 5 U/kg/hora, dependiendo de resultados de estudios de coagulación.
- Tratamiento CID: Bolo 50 U/kg. Mantención 10-20 U/kg/hora en BIC.

Usos:
- Para mantener permeabilidad de catéteres.
- Uso controvertido para trombosis de vena renal.
- Tratamiento de CID.

Monitorización:
- Pruebas de coagulación: TTPA, protrombina y recuento de plaquetas.
- Vigilar signos de sangramiento.

Efectos adversos y precauciones:
- Sangramiento y trombocitopenia transitoria.
- Contraindicado si existen evidencias de hemorragia intracraneana, gastrointestinal, o trombocitopenia (< 50.000/mm^3).
- Uso de sulfato de protamina para manejar hemorragias.

Hidrocortisona

Dosis y administración:
- Crisis de insuficiencia adrenal: 3 a 10 mg/kg/ día (20 a 40 mg/m^2/día) iv o im fraccionado c/ 8 a 6 horas. Dosis de mantención: 1 a 2 mg/kg/día (6 a 8 mg/m^2/día) iv o im.
- Hiperplasia suprarrenal congénita: inicial 0,5 a 0,7 mg/kg/día (1/4 mañana, 1/4 tarde y 1/2 noche). Mantención 0,3 a 0,4 mg/kg/día igual régimen que inicial.
- Hipoglicemia refractaria: 5 a 10 mg/kg/día iv o im.
- *Shock*: 20 mg/kg/día fraccionado cada 6 horas (discutido) iv.

Usos: insuficiencia suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita e hipoglicemia refractaria.

Monitorización: glicemia, presión arterial y electrólitos plasmáticos.

Efectos adversos y precauciones:
- Hiperglicemia, hipokalemia, hipocalcemia, retención de sodio e hipertensión con su uso prolongado.
- Hemorragia gastrointestinal y aumenta el riesgo de infección.
- Retardo del crecimiento.
- Insuficiencia suprarrenal al discontinuarse en forma rápida cuando se estaba usando en forma prolongada.

Inmunoglobulina

Dosis y administración: 500 a 750 mg/kg/dosis iv. Puede usarse como dosis única o repetirse cada 24 horas.

Usos: prevención de hemólisis e hiperbilirrubinemia severa en enfermedad hemolítica perinatal; también en trombocitopenia inmune. Algunos lo usan como tratamiento coadyuvante en sepsis fulminante.

Monitorización: frecuencia cardíaca y presión arterial. Evaluar sitio de punción y signos de flebitis.

Efectos adversos y precauciones: hipoglicemia, taquicardia, hipotensión y fiebre que revierten al suspender la infusión.

Inmunoglobulina hiperinmune antihepatitis B

Dosis y administración: 0,5 mL im. Administrar tan pronto se haya determinado que la madre tiene antígeno de superficie positivo (HBsAg), dentro de los primeros 7 días de vida. Si se administra al mismo tiempo que la vacuna, usar jeringas y sitios de punción diferentes.

Usos: inmunización pasiva de RN, cuyas madres tienen hepatitis aguda B o tienen antígeno de superficie positivo.

Monitorización: no se requiere monitorización específica.

Efectos adversos y precauciones:
- Dolor local en sitio de inyección.
- No administrar iv, ya que puede provocar reacciones sistémicas severas.

Inmunoglobulina hiperinmune antivaricela zóster (IGVZ)

Dosis y administración: 1 ampolla de 1,25 mL (125 U) cada 10 kg de peso, im. Se debe administrar con la mayor precocidad posible, dentro de los 4 días (96 horas) de producido el contacto. La duración de la protección que otorga la IGVZ se estima en alrededor de 3 semanas.

Usos: RN cuya madre presenta varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, prematuros hospitalizados > 28 semanas hijos de madre sin historia de varicela, prematuros hospitalizados < 28 semanas o 1 kg de peso, independiente de la historia materna, y que hayan tenido una exposición significativa con una persona que está cursando varicela o en su período preeruptivo (hasta 3 días antes del exantema). Se considera exposición significativa dormir en la misma casa, mantener un contacto cercano mayor de 1 hora en espacios cerrados o compartir habitación en hospital. No se requiere monitorización específica.

Efectos adversos y precauciones: dolor local en sitio de inyección.

Insulina cristalina

Dosis y administración:
- Hiperglicemia: infusión continua iv = 0,01 a 0,1 U/kg/hora de insulina; titular según glicemia. Dosis intermitente = 0,1 a 0,2 U/kg cada 6 a 12 horas, sc.
- Hiperkalemia (agotar las medidas estándar): estando con goteo de glucosa: 0,1-0,2 U/kg/dosis (evaluar repetición o infusión continua según respuesta).

Usos:
- Para mantener normoglicemia en RN < 1.500 g, hiperglicémico con intolerancia persistente a la glucosa.
- Como terapia para la hiperkalemia.

Monitorización: niveles de glucosa sanguínea.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipoglicemia.
- Puede desencadenarse resistencia en la insulina con hiperglicemia de rebote.
- Urticaria y anafilaxia.

Kayexalate

Dosis y administración: 1 g/kg/dosis cada 6 horas, vo o cada 2 a 6 horas vía rectal.

Disolver en suero glucosado al 10% o en sorbitol al 20% (5 mL/g de resina).

Usos: resina quelante de potasio y usada en hiperkalemia.

Monitorización: electrólitos plasmáticos, calcemia, magnesemia y gases en sangre.

Efectos adversos y precauciones:
- Se intercambia 1 mEq de potasio por gramo de kayexalate.
- Uso con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
- Hipernatremia (1 g de kayexalate = 4,1 $mEqNa^+$).
- Hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Alcalosis metabólica.
- No administrar con antiácidos que contengan Mg^{++} o Al^{+++}.

Mineralocorticoides

Dosis y administración:
- Desoxicorticosterona (DOCA): 2 mg el primer día y luego 0,5 a 1 mg diarios vía im.
- 9-alfa fluorocortisol (Florinef®): 0,5 a 0,15 mg/ día vo.

Usos: insuficiencia suprarrenal (mineralcorticoidea) e hiperplasia suprarrenal congénita.

Monitorización: electrólitos plasmáticos, balance hídrico y presión arterial.

Efectos adversos y precauciones:
- Hipokalemia.
- Retención de sodio, hipertensión e hipervolemia.

Naloxona

Dosis y administración: 0,1 mg/kg et, iv o im (0,5 a 1 mL/kg neonatal Narcan®). Puede repetirse cada 3 a 5 min si no hay respuesta durante la resucitación. De corta duración.

Usos: antagonista narcótico. Uso en resucitación de depresión respiratoria inducida por narcóticos.

Monitorización: esfuerzo respiratorio y estado neurológico.
- No se observan efectos adversos a corto plazo; a largo plazo no se han investigado.
- No mezclar con soluciones alcalinas.

Neostigmina

Dosis y administración:
- *Miastenia gravis*: 0,1 mg iv, im (dar 1/2 hora antes de alimentarse) y 1 mg vo (dar 2 horas antes de alimentación), titular dosis según efecto.
- Para revertir bloqueo neuromuscular: 0,04 a 0,08 mg/kg iv más atropina 0,02 mg/kg.
- Antídoto es la atropina 0,01 a 0,04 mg/kg/dosis.

Usos:
- *Miastenia gravis* transitoria neonatal o congénita (persistente).
- Revertir efecto de drogas bloqueadoras neuromusculares.
- Intoxicación grave por anticolinérgicos.

Monitorización: función respiratoria y cardiovascular.

Efectos adversos y precauciones: temblores, debilidad muscular, broncoespasmo, aumento de secreciones respiratorias, salivación, diarrea, hipotensión, depresión respiratoria, bradicardia, obstrucción intestinal y retención urinaria (contraindicada en presencia de estas últimas).

Palivizumab (Synagis®)

Dosis y administración: 15 mg/kg/dosis im. La primera dosis debe administrarse antes del inicio de la temporada de VRS y debe repetirse una dosis mensual hasta el término de esta.

Usos: inmunoprofilaxis contra infecciones severas por VRS en pacientes de alto riesgo: prematuros menores de 28 semanas durante el primer año de vida, prematuros menores de 32 semanas dentro de los primeros 6 meses de vida, prematuros entre 32 y 35 semanas con algún otro factor de riesgo asociado y menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita.

Monitorización: sitio de inyección.

Efectos adversos y precauciones: dolor y edema local en sitio de inyección.

Consideraciones: mantener a 2 °C a 8 °C, sin congelar. Reconstituir con agua destilada (1 mL para 100 mg), mover suavemente por 30 segundos sin agitar. Dejar reposar por 20 minutos a temperatura ambiente hasta que la solución se aclare. Administrar dentro de las siguientes 6 horas a su preparación.

Pancuronio

Dosis y administración: 0,04 a 0,15 mg/kg iv cada 1 a 2 horas según necesidad.

Usos: relajante muscular en niños que estando en ventilación mecánica lo requieran.

Mejoraría la oxigenación y reduciría el barotrauma y las fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral.

Monitorización: signos vitales y presión arterial.

Efectos adversos y precauciones:
- Considerar siempre el uso de sedación/analgesia en forma concomitante.
- Hipoxemia si no se acompaña de una adecuada ventilación mecánica.
- Taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión y salivación.
- Su efecto es revertido por neostigmina y atropina.

Piridoxina

Dosis y administración: carga: 50 a 100 mg iv o im. Mantención: 50 a 100 mg/día vo.

Usos: diagnóstico y tratamiento de convulsiones dependientes de piridoxina.

Monitorización: estado neurológico, cuando es posible EEG.

Efectos adversos y precauciones:
- No se han descrito efectos adversos.
- No administrar con soluciones alcalinas.

Prednisona

Dosis y administración: 1 a 2 mg/kg/día vo en una dosis.

Usos: hipoglicemia refractaria.

Monitorización, efectos adversos y precauciones: igual a hidrocortisona.

Protamina

Dosis y administración: 1 mg de protamina por cada 100 U de heparina, iv lento o im. No administrar más de 5 mg por minuto.

Usos: antagonista de heparina.

Monitorización:
- Signos vitales, pruebas de coagulación y presión arterial.
- Signos de sangramiento

Efectos adversos y precauciones:
- Hipotensión, bradicardia y disnea.
- Dosis excesiva puede provocar sangramiento.

Succinilcolina

Dosis y administración: inicial: 1 a 2 mg/kg/dosis por 1 vez. Mantención 0,3 a 0,6 mg/kg, cada 5 a 10 min PRN. Premedicar con atropina previo a la administración.

Usos: relajante muscular de acción corta: 10 min. Como uso previo a la intubación.

Monitorización: signos vitales, presión arterial y estado respiratorio.

Efectos adversos y precauciones:
- Bradicardia, hipotensión y arritmias.
- Puede provocar depresión prolongada en pacientes con daño hepático, desnutrición, hipotermia e hiperkalemia.

Sulfato ferroso

Dosis y administración: 2 a 4 mg/kg/día de fierro elemental en prematuro en crecimiento. Comenzar después de la 2ª semana de vida; 5 a 6 mg/kg/día de fierro elemental en anemia ferropriva; 3 mg/kg/día más eritropoyetina cuando el RN tolere la mitad de su aporte oral, cuando tolere volumen completo aumentar a 6 mg/kg/día. Administrar en 1 o 2 dosis vo, entre las comidas.

Usos: suplemento del hierro, anemia, junto con eritropoyetina.

Monitorización: monitorizar la hemoglobina y recuento de reticulocitos durante el tratamiento. Observar deposiciones.

Efectos adversos y precauciones:
- Hemólisis: en prematuros en crecimiento, asegurar un buen aporte de vitamina E previo a su uso.
- Náuseas, constipación, erosiones de mucosa gástrica y deposiciones negras.

TPA (Factor activador del plasminógeno tisular)

Dosis y administración: dosis de carga de 0,5/ mg/kg a pasar en la primera hora para continuar con una infusión continua entre 0,05 y 0,5 mg/kg/ hora.

Usos: fibrinolítico usado en trombosis aórtica, renal y auricular, generalmente asociada a catéteres. Induce una fibrinólisis de trombos formados sin producir un estado sistémico de proteólisis. A diferencia de otros trombolíticos su vida media es corta (5 min) y se han reportado menos complicaciones hemorrágicas.

Monitorización: signos de sangramiento, especialmente en sitios de punción. Niveles de fibrinógeno al menos cada 12 horas los cuales deben mantenerse sobre 100 mg/dL; si son menores disminuir dosis. Pruebas de coagulación.

Efectos adversos y precauciones: sangramiento especialmente en sitios de punción o trauma (cefalohematomas, etc.), ya que actúa sobre trombos ya formados. La solución reconstituida se mantiene estable por 8 horas a temperatura ambiente.

Vecuronio

Dosis y administración: 0,1 mg/kg/dosis (0,03 a 0,15 mg/kg/dosis) iv, repetir según necesidad (cada 1 a 2 horas).

Usos: bloqueador neuromuscular no depolarizante: uso para relajación muscular durante la ventilación mecánica y durante una operación junto a la anestesia. Inicia su acción en 2 a 3 minutos. Duración aproximada 40 minutos. Muy poco efecto cardiovascular.

Monitorización: signos vitales, función respiratoria y oxigenación.

Efectos adversos y precauciones:

- Hipoxemia por inadecuada ventilación mecánica: ajustar parámetros.
- Aumento transitorio de la frecuencia cardíaca, no modifica la PA.
- Aminoglicósidos, clindamicina y narcóticos aumentan su acción.
- Neostigmina y atropina revierten su acción.

Vitamina K

Dosis y administración: 0,5 a 1,0 mg im o sc como profilaxis. En tratamiento de enfermedad hemorrágica severa 5 a 10 mg iv lento. No exceder 1 mg/min.

Usos: profilaxis y terapia de enfermedad hemorrágica del RN. Tratamiento de hipoprotrombinemia secundaria a factores que limitan la absorción o síntesis de vitamina K.

Monitorización: tiempo de protrombina.

Efectos adversos y precauciones:

- Dolor y aumento de volumen en sitio de la inyección.
- Con inyección intravenosa se han visto reacciones severas de tipo anafiláctico, incluyendo *shock*, pero en niños mayores. Debe administrarse lentamente.

BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002; 109:330-38.

American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: An update. Pediatrics 2006; 118:2231-41.

Bhatt D, Bruggman D, Thayer-Thomas J, Shah P, Braun D, Henry A. Ed. Neonatal Drug Formulary 2002. 5ta ed. Fontana, California: N.D.F. Los Angeles, 2002.

Comités Científicos Asesores en Infección por VIH e ITS del Ministerio de Salud. Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y la Sífilis. Rev Chilena Infectol 2013; 30 (3): 259-302.

Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD001146. DOI: 10.1002/14651858.CD001146.pub4

Evans N. Which inotrope for which baby? Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 91:F213-20. Review.

González A, Urzúa S, Salinas JA. Guía farmacológica neonatal. En: Tapia JL, González A. Neonatología, tercera edición. Santiago, Editorial Mediterráneo, 2008.

Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. En http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf. Agosto, 2015.

Hayani K, Hatzopoulos F, Frank A *et al.* Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. J Pediatr 1997; 131:76-80.

Jacqz-Aigrain E, Burtin P. Clinical pharmacokinetics of sedateves in neonates. Clin Pharmacokinet 1996; 31:423-43.

Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ *et al.* Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. Pediatric Pulmonology 2014; 49: 1205–1213.

Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM *et al.* Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. Anest Analg 1986; 65:227.

Koren G, Butt W, Chinyanga H *et al.* Postoperateve morphine infusion in newborn infants: Assessment of disposition characteristics and safety. J Pediatr 1985; 107:963.

Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in Neonatal Seizures: A Review. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics 2015; 20:76-89.

Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub6

Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. J Pediatr 2002; 140(2):183-91.

Padbury JF, Agata Y, Baylen BG *et al.* Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. J Pediatr 1986; 110:293.

Painter MJ, Pippenger C, Wasterlain C *et al.* Phenobarbital and phenytoin in neonatal seizures: Metabolism and tissue distribution. Neurology 1981; 31:1107.

Perez KM, Laughon, M. What is new for patent ductus arteriosus management in premature infants in 2015? Curr Opin Pediatr. 2015;27(2):158-64.

Pineda LC, Watt KM. New Antibiotic Dosing in Infants. In: Neonatal-Perinatal Infections: an Update. Clinics in Perinatology 2015; 42: 167-76.

Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: Safety and efficacy in neonatal seizures. Eur J Paediatr Neurol. 2011; 15:1-7.

Shinnar S, Gammon K, Bergman EW *et al.* Use of acetazolamide and furosemide to avoid cerebrospinal fluid shunts. J Pediatr 1985; 107:31.

Steinhorn RH, Fineman J *et al.* Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial J Pediatr 2016; 177:90-96.

Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C *et al.* Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 2009; 155:841-47.

Takemoto CK, Hodding JH, Krauss DM. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook 2013-2014. 20ª Edition. Lexi-Comp Inc, Hudson, Ohio 2013.

Terrin G, Conte F, Scpione A *et al.* Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. Ital J Pediatr 2014; 40: 21.

Tiffany KF, Smith P, Benjamin D. Neonatal candidiasis: Prophylaxis and treatment. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2005; 6:1647-55.

Wade K C, Monk HM. New Antifungal and Antiviral Dosing. In: Neonatal-Perinatal Infections: An Update. Clinics in Perinatology 2015; 42: 177-194.

Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin, JG. Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015; 132(suppl 2):S543–S560.

Young TE, Mangum OB. NeoFax® 2011: A manual of drugs used in neonatal care. Edición Nº 24. Montvale, New Jersey: Thomson Reuters 2011.